

**SYNTHESE UND PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG
TRI- UND TETRACYCLISCHER OXABENZOMORPHANE**

PETER GMEINER

SYNTHESE
UND PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG
TRI- UND TETRACYCLISCHER OXABENZOMORPHANE

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Peter Gmeiner
aus Vohenstrauß

München 1986

1. Berichterstatter	Prof. Dr. Eiden
2. Berichterstatter	Prof. Dr. Reimann
Tag der mündlichen Prüfung	21. 7. 1986
Die Dissertation wurde am	28. 5. 1986
der Fakultät zur Beurteilung	
eingereicht	

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für seine großzügige Unterstützung und stets wohlwol-
lende Hilfe danke ich Herrn Professor Eiden sehr herz-
lich.

Ich danke Frau I. Stekker für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der CHN-Analysen sowie Herrn Dr. H. Lerche und Frau E. Visintainer für die Aufnahmen der ^{13}C -NMR- bzw. Massenspektren.

Mein besonderer Dank gilt Frau K. Fritsch für ihre Mitarbeit im Labor und Herrn Dr. J. Schünemann für die gute Zusammenarbeit bei den pharmakologischen Untersuchungen sowie für die Diskussionen pharmakologischer Probleme.

Herrn Prof. Dr. M.H. Zenk danke ich für die Durchführung der Opiatrezeptorbindungsstudie sowie Herrn Dr. H. Lotter und Frau C. Schucker für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

Meiner Familie gewidmet

1. Meinem Vater

2. Meiner Mutter

3. Meiner Schwester

4. Meinem Bruder
Mein Bruder ist ein sehr guter Mensch, der mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

5. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

6. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

7. Meiner Schwester

8. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

9. Meiner Schwester

10. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

11. Meiner Schwester

12. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

13. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

14. Meiner Schwester

15. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

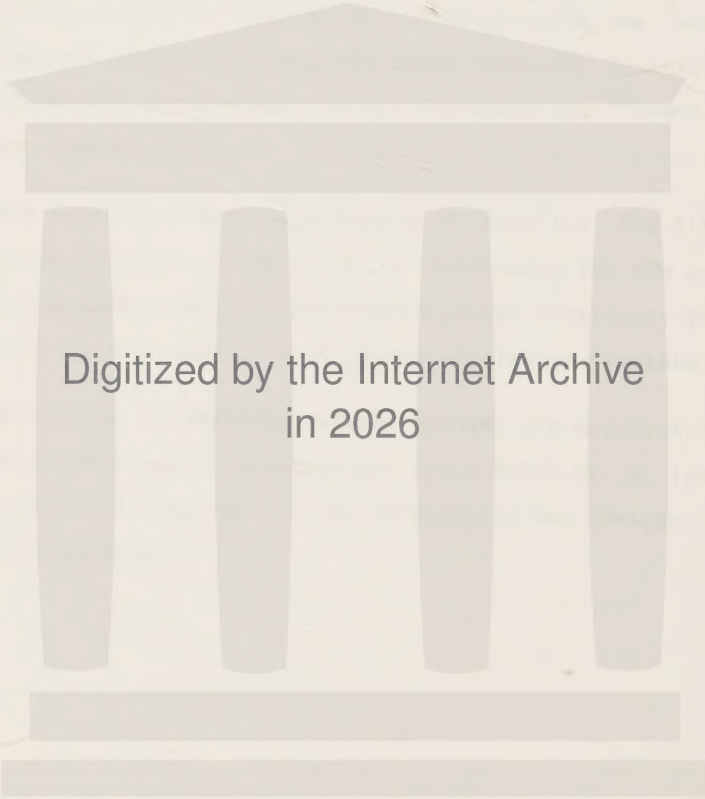
16. Meiner Schwester

17. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

18. Meiner Schwester

19. Meiner Schwester
Meine Schwester ist eine sehr gute Person, die mich
immer sehr unterstützt und mir alles beibringt,
was ich wissen muss.

20. Meiner Schwester



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Allgemeiner Teil	
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	7
3. Strukturaufklärung des aus (2-Hydroxybenzyliden) -aceton und Acetessigester gebildeten Reaktions- produktes	10
4. Darstellung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen	18
5. Umsetzung verschiedener Enone mit Acetessig- ester	20
6. Umsetzung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen mit verschiedenen β -Ketoestern	30
7. Reduktion und reduktive Aminierung von 2,6- Methanobenzoxocinonen	45
8. Methanobenzoxazonine aus Methanobenzoxocinonen	53
9. Darstellung anellierter Oxabenzomorphane, Syn- theseplanung	63
10. Umsetzung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen mit Cycloalkanonen	66
11. Umsetzung von Salicylidenaceton mit 4-Aza-, Oxa- oder Thiacyclohexanonen	87
12. Umsetzung von Salicylidenaceton mit Tetrahydro- 3-pyranon	88

	Seite
13. Umsetzung von Salicylidenaceton mit Tetrahydro-3-thiopyranon	91
14. Umsetzung von <u>134</u> bzw. <u>168</u> mit Enaminen	94
15. Epimerisierung in saurer bzw. alkalischer Lösung	100
16. Reaktionsmechanismen	104
17. Reduktion und Kondensationsreaktionen anellierter Oxabenzomorphane	106
18. Ringerweiterung anellierter Oxabenzomorphane	109
19. Pharmakologische Untersuchungen	112
20. Zusammenfassung	132
B. Experimenteller Teil	
21. Formelverzeichnis	141
22. Allgemeine Angaben	147
23. Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	149
24. Experimentelle Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen	213
Literatur	223

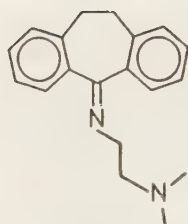
A. ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

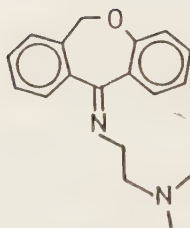
Durch einen N/C-, N/O- oder C/O-Austausch eines oder mehrerer Atome im Molekülgerüst ändern sich chemische bzw. physikalische Eigenschaften eines Moleküls (Bindungswinkel, Bindungslängen, Dipolmoment, Basizität, Löslichkeit, Fähigkeit zur Komplexbildung, konformative Beweglichkeit¹⁾). Auf diesem Wege können bei Arzneistoffen pharmakokinetische (Invasion, Evasion, Verteilungsverhalten, Fähigkeit zur Proteinbindung, Metabolisierung) sowie pharmakodynamische Parameter (qualitative oder quantitative Wirkungsveränderung durch veränderte Rezeptoraffinität) variiert werden und damit das Wirkprofil.

Der Austausch einer CH_2 -Gruppe durch ein O-Atom im Antidepressivum Amitriptylin z.B. führt zu einem Oxepin-Derivat, dem Doxepin, das zwar weiterhin thymoleptische Eigenschaften besitzt (Noradrenalin und Serotonin reuptake-Hemmung), bei dem aber durch die erhöhte Affinität zum adrenergen α_1 -Rezeptor die sedative Wirkung auf den siebenfachen Wert des Amitriptylins erhöht wird. Andererseits werden die atropinartigen Nebenwirkungen wesentlich reduziert (geringere Affinität zum Acetylcholin-Rezeptor)²⁾.

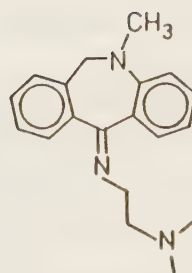
Durch Austausch von CH_2 durch $\text{N}(\text{CH}_3)$ im Amitriptylinmolekül entsteht ein Azepin-Derivat, das Elantrin³⁾, das als anticholinerg wirksames Antiparkinsonmittel eingesetzt wird.



Amitriptylin

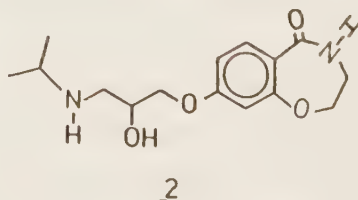
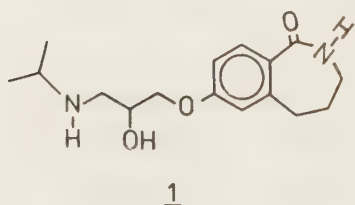


Doxepin

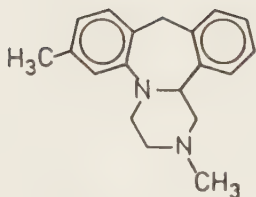


Elantrin

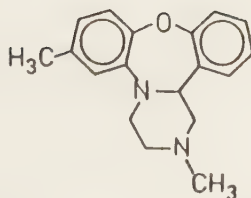
Ein anderes Beispiel ist die Veränderung der Rezeptorselektivität durch CH_2/O -Austausch bei Benzazepinonen: Während 1 ein selektiver β_2 -Blocker ist, besitzt das Benzoxazepinon 2 vorwiegend β_1 -antagonistische Eigenschaften⁴⁾.



CH_2/O -Austausch im unwirksamen 7-Methylderivat des antidepressiv wirkenden α_2 -Rezeptor-Blockers Mianserin⁵⁾ führt zum Antimigränemittel ORG-GC 94 mit serotoninantagonistischen Eigenschaften⁶⁾.

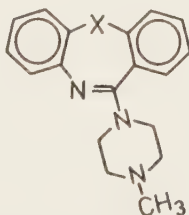


7-Methyl-Mianserin



ORG-GC 94

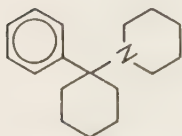
Der Austausch eines Gerüstatoms kann auch die Wirkungsstärke von Arzneistoffen beeinflussen. Beispiele dafür sind Neuroleptika aus der Reihe der (Hetero)-dibenzoazepine, deren Aktivität für $X = \text{NH}, \text{S}, \text{CH}_2, \text{O}$ in der angegebenen Reihenfolge zunimmt⁷⁾.



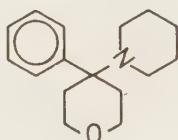
$X = \text{NH}, \text{S}, \text{CH}_2, \text{O}$

Bei zentral wirksamen Analgetika kann durch CH_2/O -Austausch die Wirkqualität verbessert werden. Untersuchungen von Eiden und Schmidt zufolge⁸⁾ lassen sich die für Phencyclidin typischen Erregungserscheinungen und Koordinationsstörungen bei Verwendung Oxa-analoger PCP-Derivate deutlich herabsetzen, während die analgetische Wirkung erhalten bleibt. Beim

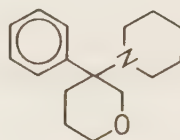
3-pyranylsubstituierten Derivat ist vor allem das rechts-drehende Enantiomer bemerkenswert, da hier signifikante Erregungssymptome und Opiatrezeptoraffinität fehlen.



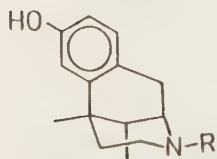
Phencyclidin



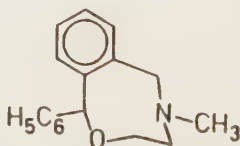
Oxa-phencyclidine



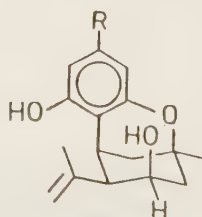
Nefopam⁹⁾ sowie die sog. Isocannabinoide¹⁰⁾, die bei Cannabinoid-Synthesen entstehen und auch in Pflanzen zu finden sind, können als Oxa-Analoge des Benzomorphans betrachtet werden. Bei diesen ist trotz starker Analgesie eine Opiatrezeptoraffinität nicht zu finden und es fehlen die damit verbundenen Nebenwirkungen.



Benzomorphan

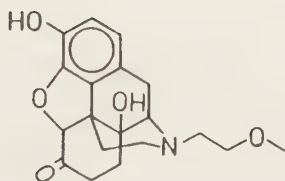


Nefopam



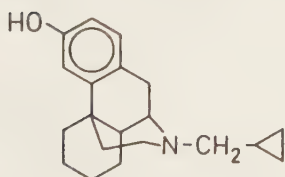
Isocannabinoid

Auch das Morphinderivat 3¹¹⁾, das anstelle eines Alkylrestes eine Ethergruppierung in der Seitenkette besitzt, wird als hochpotentes, jedoch nicht opiatrezeptoraffines Analgetikum beschrieben.

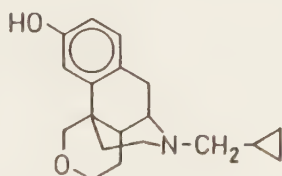


3

Aus der Gruppe der Morphinane ist das Oxaanalogue des stark halluzinogenen Cyclorphan¹²⁾, das Proxorphan¹³⁾ anzuführen, das - auf Morphin bezogen - 10fach stärker analgetisch wirkt, aber wesentlich geringere Nebenwirkungen zeigt.



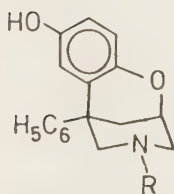
Cyclorphan



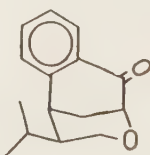
Proxorphan

Möglicherweise bewirkt die Einführung eines Sauerstoffatoms in bisher bekannte opiat- bzw. μ -rezeptoraffine¹⁴⁾ Analgetika eine "unspezifische Analgesie" oder eine Affinität zu anderen, bisher unbekannten Schmerzrezeptoren.

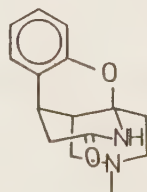
Einige Oxabenzomorphane mit physiologischer Wirkung wurden bereits beschrieben, so die von Zaugg¹⁵⁾ gefundenen Methanobenzoxazocine 4, das Naphtopyranon 5 (Eiden und Winkler¹⁶⁾) sowie das antidepressiv wirksame Lortalmin¹⁷⁾.



4



5

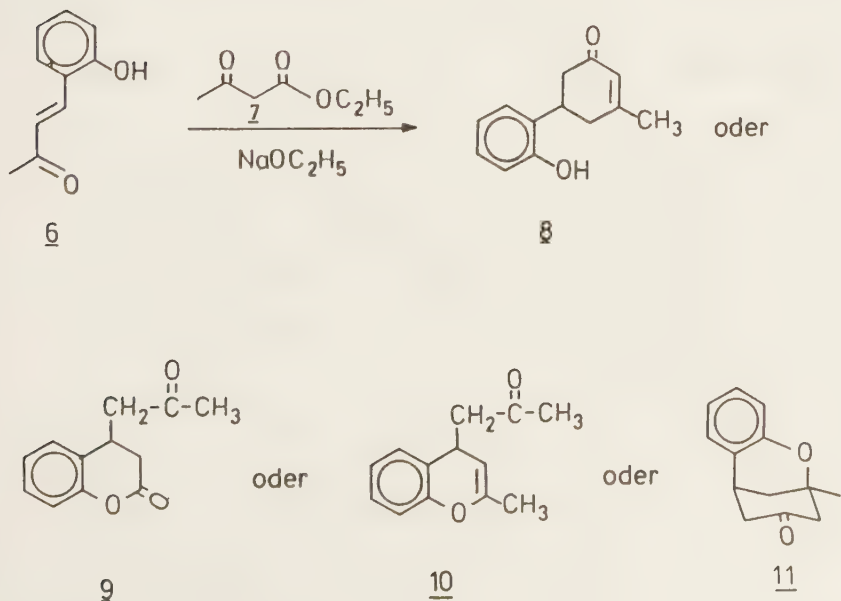


Lortalmin

2. Problemstellung

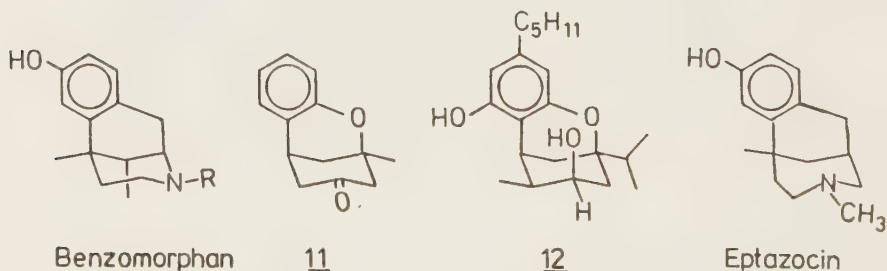
Meine Aufgabe war es, oxaanaloge Benzomorphone zu synthetisieren und pharmakologisch zu untersuchen, mit dem Ziel, Analgetika zu finden, bei denen die typischen Morphin-Nebenwirkungen (Atemdepression, Suchterzeugung, Toleranzentwicklung, Obstipation, zentral dämpfende bzw. erregende Wirkung) reduziert sind oder fehlen.

Dabei dienten Literaturangaben zur Umsetzung von Salicylidenaceton 6 mit Acetessigester 7 unter Natriumalkoholat-Einwirkung als Grundlage. Forster und Heilbron hatten für das Reaktionsprodukt die Formeln 8 bis 10 in Erwägung gezogen¹⁸⁾ und sich schließlich aufgrund von Farbreaktionen für die

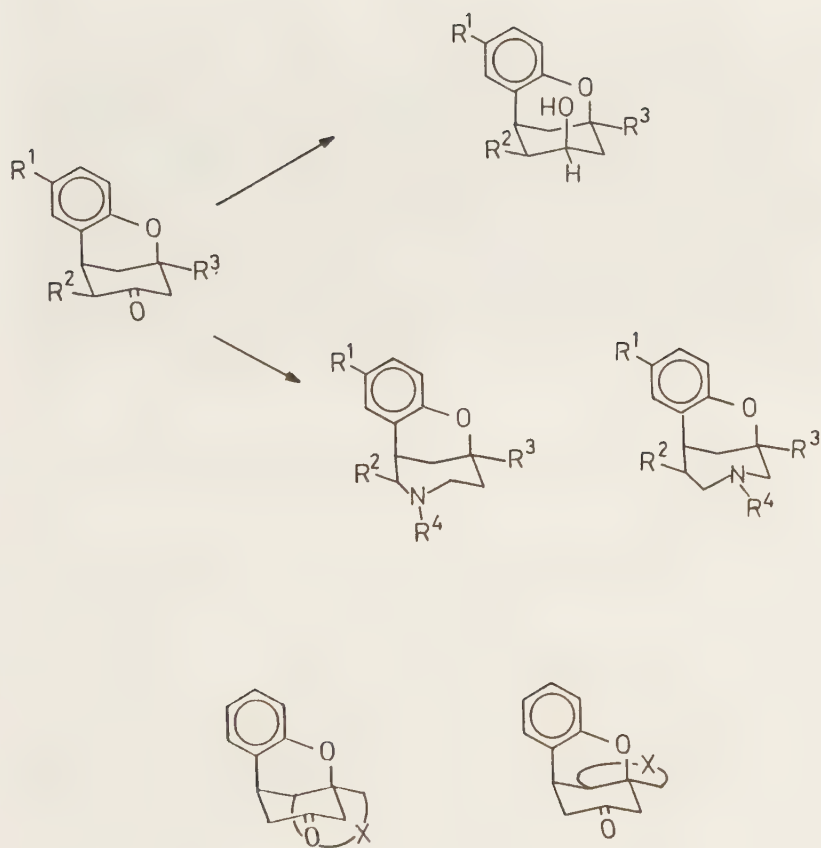


Acetonylchromenstruktur 10 entschieden. Nach Kuhn und Weiser dagegen bildet sich bei dieser Reaktion das Oxabicyclononenon 11¹⁹⁾.

Ich sollte die Reaktionsbedingungen untersuchen, die Struktur definitiv aufklären und bei Übereinstimmung mit 11 nach dem gleichen Verfahren physiologisch aktive Verbindungen synthetisieren, da 11 Ähnlichkeit mit Benzomorphan- bzw. Isocannabinoid-Molekülen erkennen läßt.



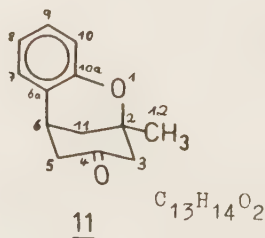
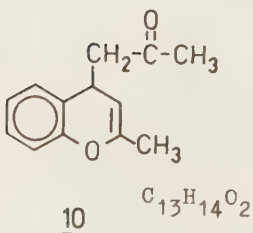
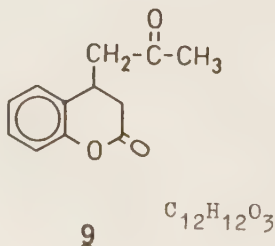
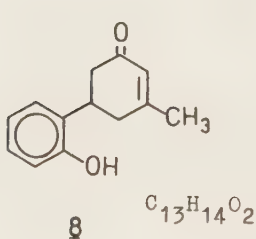
Dabei sollten auch Isocannabinoid-Alkohole wie 12²⁰⁾ und homologe Benzomorphanen wie Eptazocin²¹⁾ als Modellsubstanzen dienen und außerdem Verfahren gefunden werden, die - möglichst diastereoselektiv - zu anellierten Oxabenzomorphanen führen.



$X = CH_2, O, S, NR$

3. Strukturaufklärung des aus (2-Hydroxybenzyliden)-aceton und Acetessigester gebildeten Reaktionsproduktes

Wie in Kapitel 2 angegeben, sind für das aus Salicyliden-aceton und Acetessigester gebildete Reaktionsprodukt vier verschiedene Strukturformeln vorgeschlagen worden^{18,19)}, und zwar 8, 9, 10 und 11.



Im IR-Spektrum erscheint im $-C=O$ Valenzschwingungsbereich eine ausgeprägte Bande bei 1705 cm^{-1} , die gegen das Vorliegen eines α,β -ungesättigten Ketons (8) (ca. 1650 cm^{-1}) spricht. Formel 9 ist ebenfalls unwahrscheinlich, da eine zusätzliche Lactonbande bei ca. 1750 fehlt (Abb. 1):

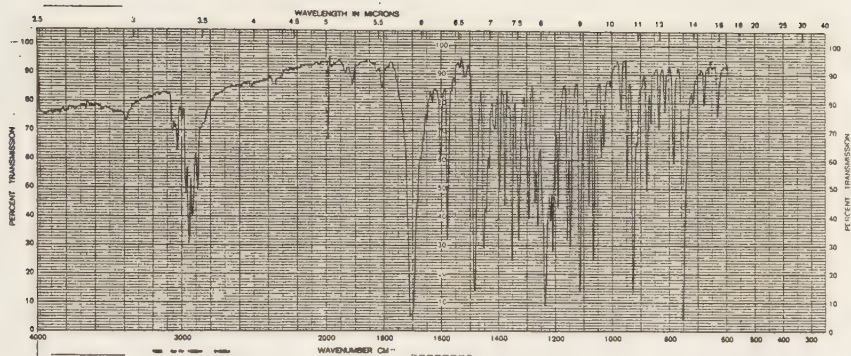


Abb. 1: IR-Spektrum von 11 (KBr)

Im wenig aufschlußreichen Massenspektrum stimmte der Molpeak bei 202 m/e nur mit den berechneten Molmassen von 8, 10 und 11 überein.

Die nach 8 bzw. 10 formulierten Substanzen müßten im ^1H -NMR-Spektrum ein charakteristisches Signal bei $\delta = 5.8 - 5.9$ (Enon) bzw. bei $\delta = 6.3$ (Enolether) liefern. Weiterhin wäre im Spektrum von 9 und 10 ein Singulett für eine CH_3 -Gruppe bei $\delta = 2.0$ zu erwarten; Signale dieser Art fehlen jedoch. Tatsächlich findet man ein Singulett für 3 H bei $\delta = 1.5$ ppm. Durch D_2O -Zugabe ist im Spektrum keine Veränderung zu bewirken, was gegen die Phenolstruktur 8 spricht (siehe Abb. 2).

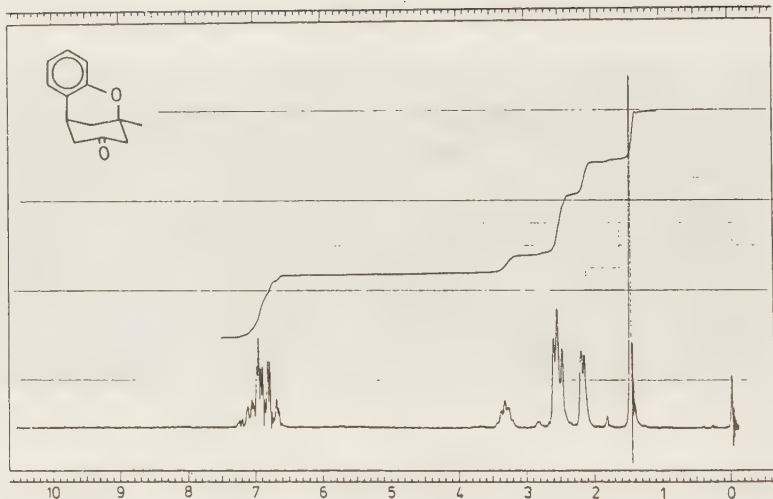


Abb. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11 (CDCl_3)

Tabelle 1 zeigt, daß alle gemessenen Daten mit Struktur 11 übereinstimmen und 8, 9 und 10 ausgeschlossen werden können.

gefundene Werte	zu erwartende bzw. nach ²²⁾ berechnete Werte			
	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>
-C=O-Valenz [cm^{-1}]				
1705	1650	1750,1710	1710	1710
Molmasse(m/e)	202	204	202	202
δ ($^1\text{H-NMR}$) [ppm]				
 -	5.8-5.9	-	6.3	-
-CH ₃	1.5	2.0	2.0 u. 2.3	1.3

Tab. 1: Vergleich von Spektrendaten

Im Breitband-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum fand ich in Übereinstimmung mit der Summenformel 13 Signale.

Die sp^2 -Werte wurden in Tabelle 2 zusammengefaßt und mit den berechneten Signallagen verglichen.

C	Grundwert	Inkrement		ber.	gef.
		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{O}-\text{CH}_3$		
6a	128.5	20.1	- 15.0	133.6	123.9
7	128.5	- 2.0	0.9	127.4	128.4
8	128.5	0	- 8.1	120.4	120.4
9	128.5	- 2.5	0.9	126.9	128.3
10	128.5	0	- 15.0	113.5	116.6
10a	128.5	- 2.0	31.3	147.8	152.5
4	209.7				207.7

Tab. 2: ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3) für die sp^2 -C-Atome in 11

Bei der Berechnung der sp^3 -Werte ging ich von 3-Methylcyclohexanon-Werten aus, denen Inkremente für eine $\text{CH}_3\text{O}-$ bzw. C_6H_5 -Substitution sowie sterische Korrekturfaktoren zugefügt wurden. Für diese Korrekturen legte ich die Isomere des Methylcyclohexans bzw. des 4-tert. Butylcyclohexanols zugrunde²³⁾. Tabelle 3 faßt die Ergebnisse zusammen.

C	Grundwert	Inkrement (Z_i)	ster. Korrektur Z_a-Z_e	δ ber.	δ gef.
2	34.2	Z_α -OR = 51.0	$Z_a-Z_e \alpha = - 5.2$	73.4	76.6
		Z_α -C ₆ H ₅ = -0.2	$Z_a-Z_e \alpha = - 6.4$		
3	50.0	Z_β -OR = 4.7	$Z_a-Z_e \beta = - 2.6$	52.1	53.7
5	41.1	Z_β -C ₆ H ₅ = 7.3	$Z_a-Z_e \beta = - 3.6$	44.8	48.9
6	25.3	Z_α -C ₆ H ₅ = 17.5	$Z_a-Z_e \alpha = - 4.6$	30.4	32.8
		Z_α -OR = -3.3	$Z_a-Z_e \alpha = - 4.5$		
11	33.0	Z_β -OR = 4.7	$Z_a-Z_e \beta = - 2.6$	38.8	34.8
		Z_β -C ₆ H ₅ = 7.3	$Z_a-Z_e \beta = - 2.6$		
12	22.1	Z_β -OR = 4.7		26.8	28.8

Tab. 3: ¹³C-NMR-Daten (CDCl₃) für die sp³-C-Atome in 11

Die gemessenen Verschiebungswerte stimmen gut mit den berechneten Daten überein, das gleiche gilt für die off resonance Protonenkopplungen. Es wird deutlich, daß es sich wie bei Formel 11 um eine -CH₂-CO-CH₂-Gruppierung handelt: δ = 207.7 (s) sowie 53.7 (t) und 48.9 (t) ppm.

Im ¹H-NMR-60MHz-Spektrum war aufgrund von Signalüberlagerungen eine zufriedenstellende Interpretation nicht zu erreichen. Wesentlich differenziertere Aussagen waren mit Hilfe eines hochauflösenden Spektrographen (400 MHz) mög-

lich. Dies wird bereits im Aromatenbereich deutlich (Abb. 3): Zusätzlich zu den vicinalen Kopplungen sind für H_7 , H_8 , H_9 und H_{10} Fernkopplungen mit dem jeweils β -ständigen Proton zu beobachten ($^4J_{7,9} = 1.7 \text{ Hz}$, $^4J_{8,10} = 1.2 \text{ Hz}$). Es muß sich folglich um einen 1,2-disubstituierten Aromaten handeln.

Die Werte im aliphatischen Bereich sollten Aufschluß über den räumlichen Bau des Moleküls geben (Abb. 4).

Die Spin-Spin-Wechselwirkungen über 4 Bindungen zwischen H_{11e} (2.21, dddd), H_{3e} (2.69, ddd) und H_{5e} (2.60, dddd) mit den Kopplungskonstanten $^4J_{3e,5e} = 3.0$, $^4J_{3e,11e} = 2.2$ und $^4J_{5e,11e} = 1.9 \text{ ppm}$ sprechen für die äquatoriale Anordnung ("W-Regel") in einem starren Ringsystem. H_{11a} (2.27, dd) wird durch ein Doppeldublett wiedergegeben. Die starke Tieffeldverschiebung von H_{3e} (2.69, ddd) gegenüber H_{3a} (2.44, d) ist auf einen Anisotropieeffekt der $-C=O$ -Gruppe zurückzuführen. Die vicinalen Kopplungskonstanten von H_{5a} (2.68, dd) und H_{5e} (2.60, dddd) betragen 4.3 bzw. 3.0 Hz und sprechen damit eindeutig für die Sesselkonformation im Cyclohexananteil. Bei Vorliegen der Wannenform müßte dagegen die zwischen H_{5a} und H_6 auftretende Spin-Spin-Wechselwirkung eine Kopplungskonstante von 8 Hz oder mehr ergeben, einem Diederwinkel $\varnothing H_{5a}-C_5-C_6-H_6 = 20^\circ$ im Stereomodell entsprechend.

Eine Zusammenfassung aller Werte findet man in Abbildung 5.

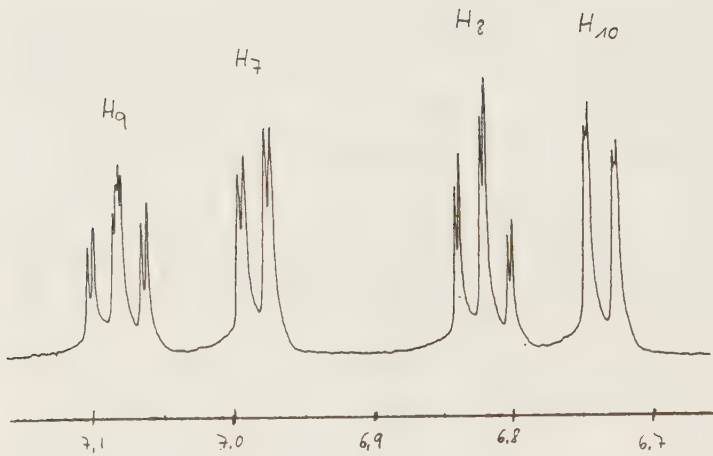


Abb. 3: ^1H -NMR-Aromatsignale (400 MHz) von 11

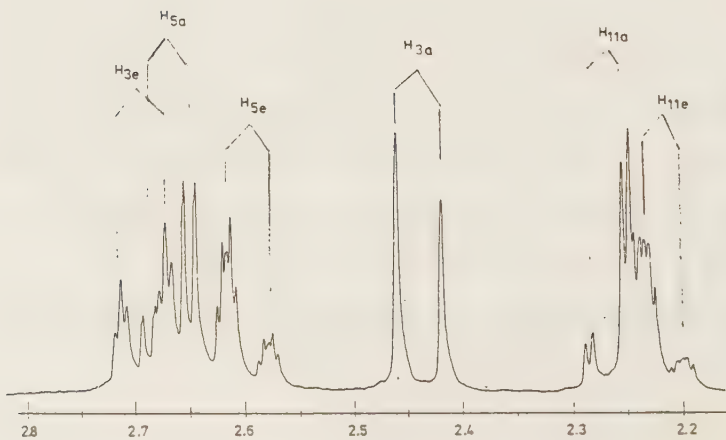
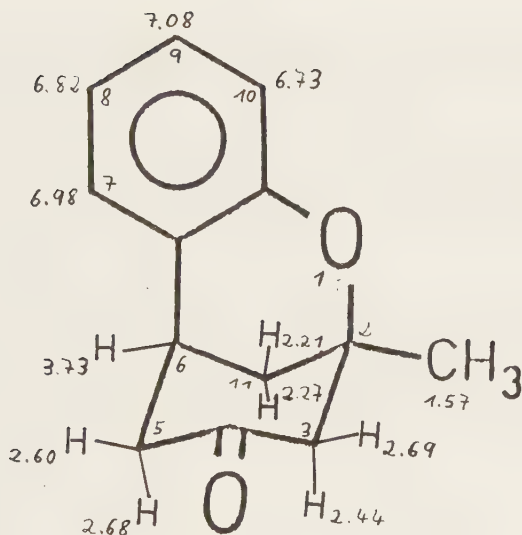


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrenausschnitt (400 MHz) von 11



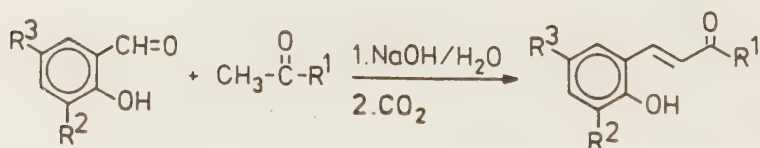
Pos.	2J	Pos.	3J	Pos.	4J
3a/3e	16.3	5a/6	4.3	3e/5e	3.0
5a/5e	15.4	5e/6	3.0	3e/11e	2.2
11a/11e	13.3	6/11a	2.5	5e/11e	1.9
		6/11e	5.0	7/9	1.7
		7/8	7.5	8/10	1.2
		8/9	7.5		
		9/10	8.0		

Abb. 5: ^1H -NMR-Daten von **11** (CDCl_3): δ -Werte (ppm),
Kopplungskonstanten J (Hz)

4. Darstellung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen

Um Beziehungen zwischen Struktur und pharmakologischer Wirkung untersuchen zu können, wurden unterschiedliche α,β -ungesättigte Ketone synthetisiert.

Salicylidenaceton 6 wurde mit Hilfe einer Claisen-Schmidt-Reaktion dargestellt. Die Synthese wurde zuerst von Harries²⁴⁾ beschrieben und später von anderen Autoren übernommen²⁵⁾. Ich fand jedoch, daß unter den angegebenen Reaktionsbedingungen neben 6 das Bis-salicyliden-Derivat sowie harzartige Verbindungen entstehen. Durch Erhöhen der Acetonkonzentration, Variation des Natronlaugezusatzes sowie selektive Isolierung (Einleiten von CO_2 in das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch) konnten Ausbeuten und Reinheitsgrad der Verbindung erhöht werden; mehrmaliges Umkristallisieren mit Aktivkohle blieb jedoch unerlässlich.



	R ¹	R ²	R ³
6	CH ₃	H	H
12	C ₆ H ₅	H	H
13	C ₂ H ₅	H	H
14	CH ₃	OCH ₃	H
15	CH ₃	H	OCH ₃
16	CH ₂ - $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H

Salicylidenaceton liegt dem ^1H -NMR-Spektrum zufolge trans-konfiguriert vor²⁶⁾.

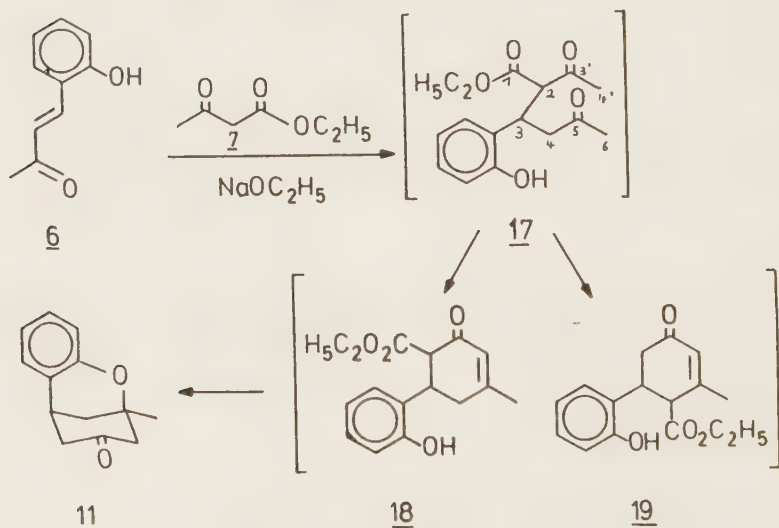
Die beschriebenen Verbindungen 12 bis 16 wurden nach dem gleichen Verfahren dargestellt und zeigten übereinstimmend trans-Konfiguration²⁷⁾.

Zweifach hydroxyl-substituierte Benzaldehyde konnten in dieser Weise nicht umgesetzt werden; vermutlich sind diese Verbindungen als phenyloge Carbonsäuren nicht genügend elektrophil.

5. Umsetzung verschiedener Enone mit Acetessigester

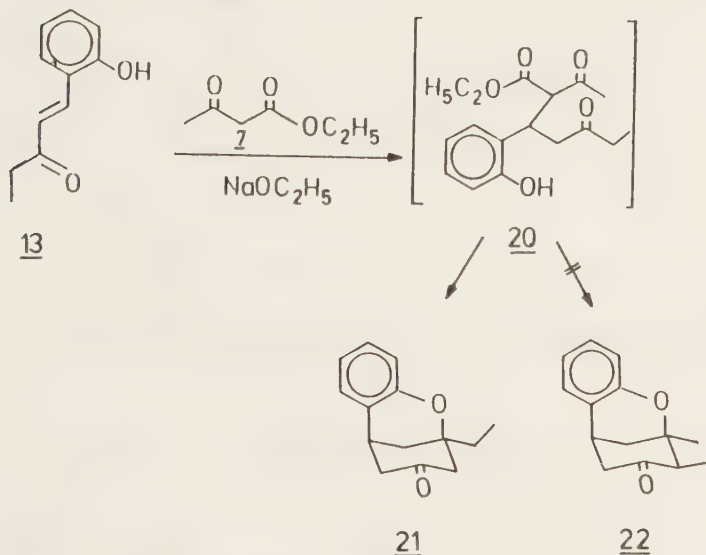
5.1 Umsetzung von 13

Die Reaktion von Salicylidenacetone 6 mit Acetessigester 7 verläuft vermutlich über eine Michael-Addition, der eine Aldol-Kondensation unter Bildung der Cyclohexenon-Derivate 18 und 19 folgt. Durch Addition der phenolischen OH-Gruppe an die aktivierte Doppelbindung sowie Verseifung und Decarboxylierung entsteht dann das Methanobenzoxocinon-Derivat 11.



Die Struktur des Monomethylproduktes 11 läßt nicht erkennen, ob in 17 die Knoevenagel-Kondensation zwischen C4' und C5 oder zwischen C3' und C6 stattgefunden hat.

Bei der Reaktion des Ethylketons 13 mit Acetessigester 7 unter den beschriebenen Bedingungen ist demnach über 20 die Bildung der beiden isomeren Verbindungen 21 oder 22 denkbar.



Die Umsetzung lieferte jedoch nur ein Reaktionsprodukt, dessen IR-Spektrum dem von 11 ähnlich sieht (fehlende OH-Valenzschwingung, starke Bande bei 1700 cm^{-1} , ähnlicher fingerprint-Bereich) und die Bildung eines Methanobenzoxocinons anzeigt. Das ^1H -NMR-Spektrum spricht mit einem Triplett bei $\delta = 1.08\text{ ppm}$ (3H) und einem Quartett bei $\delta = 1.82\text{ ppm}$ (2H) für eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ -Gruppe neben einem quartären C-Atom und damit eindeutig für die Formel 21 (Abb. 5a).

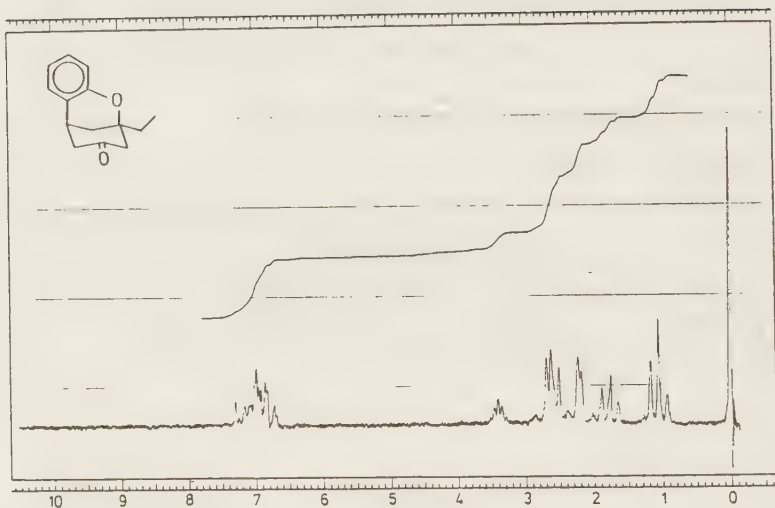


Abb. 5a: ^1H -NMR-Spektrum von 21 in CDCl_3

Die Regioselektivität der Reaktion ist durch eine reduzierte Acidität der CH_2 -Gruppe in der Ethylketon-Anordnung zu erklären²⁸⁾.

5.2 Umsetzung von 16

Die Wirkung von Arzneistoffen auf das Zentralnervensystem wird häufig durch lipophile Eigenschaften begünstigt. Deshalb setzte ich das Isobutylketon 16 mit Acetessigester 7 um, in der Erwartung, ein Methanobenzoxocinon mit einer

lipophilen Seitenkette zu erhalten.

Das Pyranderivat 24 fiel jedoch nur in mäßigen Ausbeuten an, während das Cyclohexenon 25 die Hauptfraktion bildete.

Charakteristisch für dieses Phenolderivat ist neben der schlechten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln das gegenüber 24 veränderte IR-Spektrum (3280 cm^{-1} (-OH), 1640 und 1610 cm^{-1} ($>\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$)). Im ^1H -NMR-Spektrum (Pyridin- d_5) findet man bei $\delta = 6.15\text{ ppm}$ ein Singulett für das olefinische Proton, das ebenso durch Allylkopplung verbreitert ist, wie das Dublett für die beiden C4-Protonen ($\delta = 2.65\text{ ppm}$) und das CH_2 -Signal bei $\delta = 2.0\text{ ppm}$. Das C5-Proton wird bei $\delta = 4.05\text{ ppm}$ als Quintett und die C6- CH_2 -Gruppe bei $\delta = 2.95\text{ ppm}$ als scharfes Dublett wiedergegeben (Abb. 6).

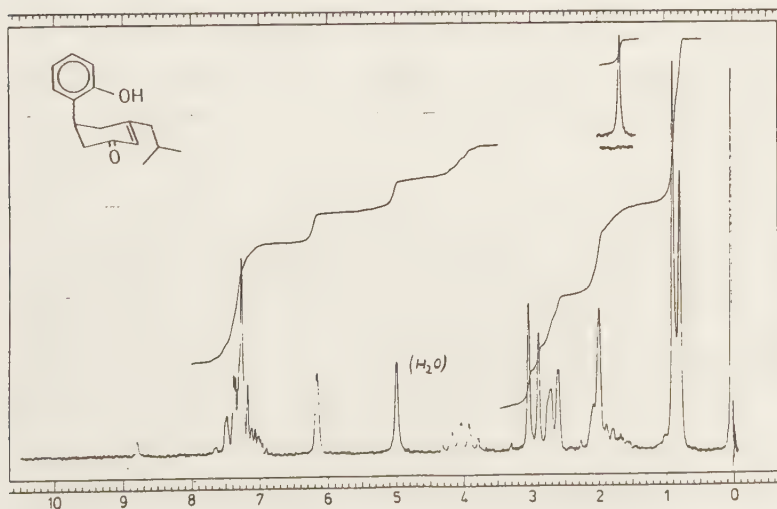
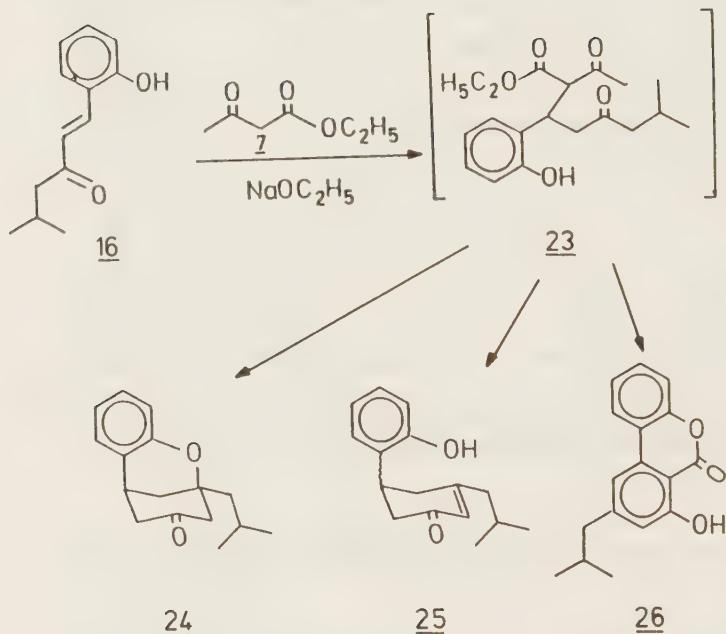


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 25 (Pyridin- d_5)



Bei der Aufarbeitung konnte ich noch ein drittes Produkt isolieren, dessen Spektren gut zur Dibenzo-2-pyranon-Formel 26 passen: Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale eines austauschbaren Protons (11.33 ppm) und einer Isobutylgruppe (1.0, d, 6H, 1.5-2.3, m, 1H, 2.62, d, 2H) zu erkennen, deren CH_2 -Signal durch den benachbarten Aromaten tieffeldverschoben ist. Im Aromatenbereich ergibt die Integration 6H (Abb. 7).

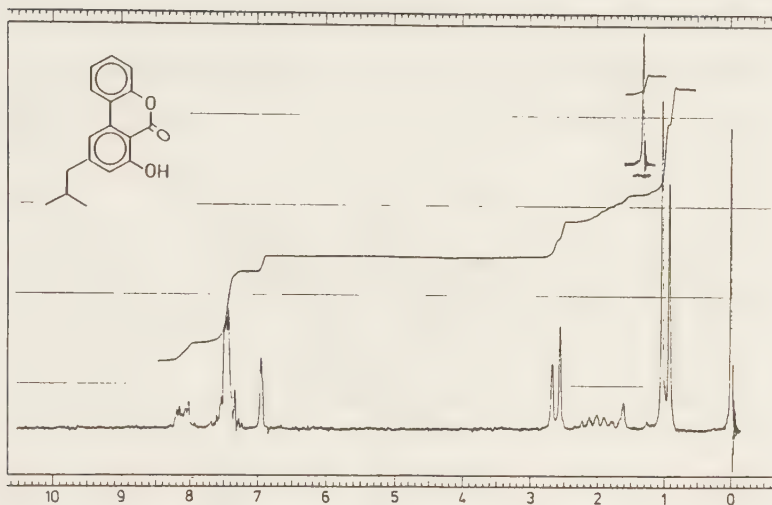


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von 26 (CDCl_3)

Im IR-Spektrum ist die Lactonbande durch H-Brückenbindungen mit der phenolischen OH-Gruppe zu kleineren Wellenzahlen verschoben (1680 cm^{-1}); die -C=C- Valenzbanden sind bei $1590 - 1630\text{ cm}^{-1}$ gut sichtbar (Abb. 8).

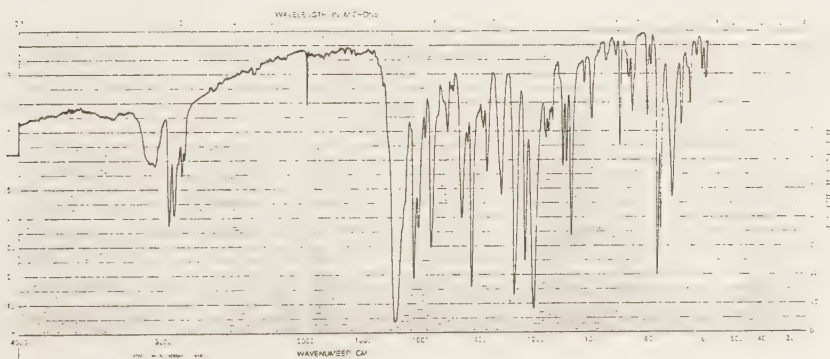


Abb. 8: IR-Spektrum von 26 (KBr)

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von 26 stimmen Anzahl, Lage und Aufspaltung der Signale sehr gut mit den berechneten Werten überein, wie Abb. 9 zeigt.

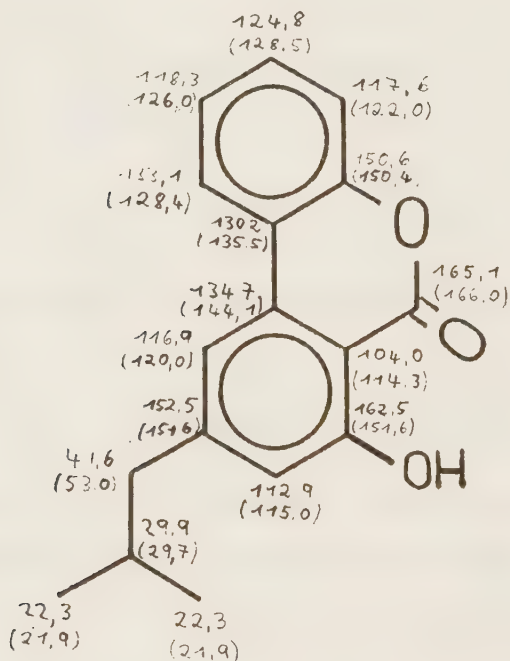
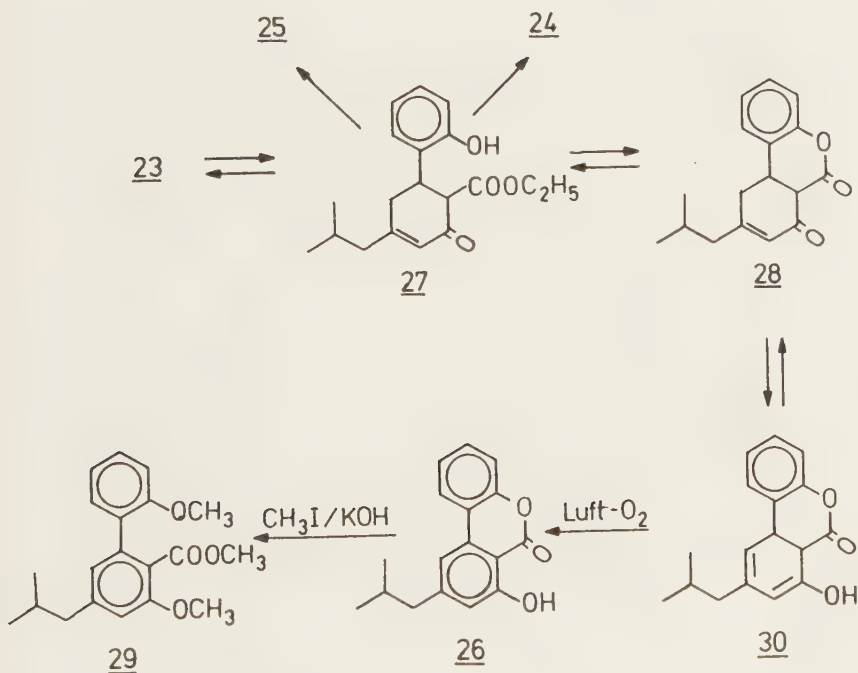


Abb. 9: ^{13}C -NMR-Daten von 26 in CDCl_3 , berechnete Werte in Klammern

Wahrscheinlich verläuft die Bildung von 26 auf folgendem Wege: Nach der Addition des Acetessigesters 7 an 16 erfolgt Cyclisierung zum Cyclohexenon 27, das - neben 24 - durch

Umesterung des anellierte Cumarin 28 bzw. 30 und dann durch Autoxidation das Dibenzopyran (bzw. Oxaphenanthren) 26 bilden kann.

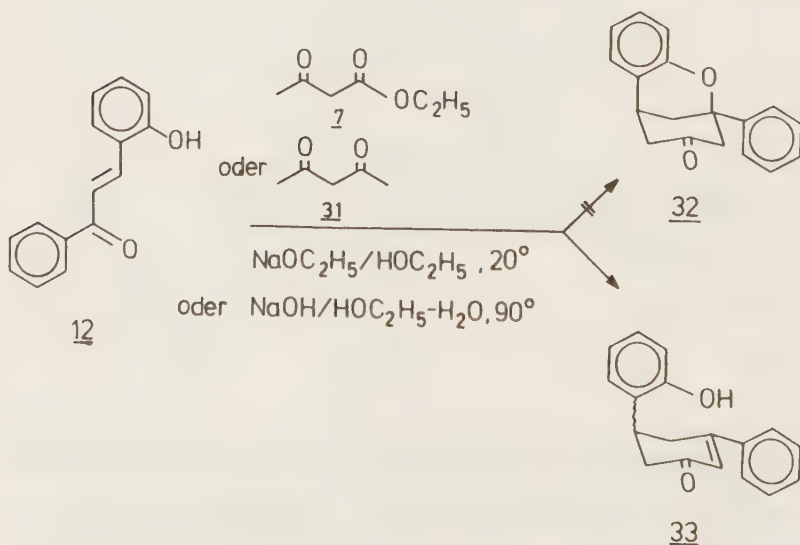


Die Lactonstruktur von 26 sollte zusätzlich durch Ringöffnung und Methylierung bestätigt werden. Tatsächlich erhielt ich mit Methyljodid/KOH in Dimethylsulfoxid²⁹⁾ in guten Ausbeuten das dreifach methylierte Diphenylderivat 29, dessen ^1H -NMR-Spektrum (3.55,s,3H, 3.75,s,3H, 3.9,s,3H) die angegebene Struktur beweist. Im IR-Spektrum verschiebt sich (im Ver-

gleich zum Spektrum von 26) die Esterbande durch die fehlende H-Brückenbindung zu höheren Frequenzen (1740 cm^{-1}).

5.3 Umsetzung von 12

Beim Umsetzen des Acetophenon-Kondensationsproduktes 12 mit Acetessigester 7 unter den beschriebenen Bedingungen (NaOEt/EtOH) erhielt ich ausschließlich eine Verbindung, deren Analysen- und Spektrendaten zur Formel 33 passen.



Für die angegebene Summenformel sprechen ein Singulett für ein olefinisches H im ^1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 6.55$ (berechnet: 6.71)²²⁾, die zu kleineren Wellenzahlen verschobene

Bande für α,β -ungesättigte Ketone (1630 cm^{-1}) im IR-Spektrum und das ^{13}C -NMR-Spektrum mit nur 3 Signalen im sp^3 -Bereich und einem hochfeldverschobenen $-\text{C}=\text{O}$ -Signal ($\delta = 198.8\text{ ppm}$).

Auch unter veränderten Bedingungen (Acetylaceton 31 statt Acetessigester 7, NaOH statt NaOEt, Erhitzen) konnte 32 nicht dargestellt werden: ich erhielt lediglich 33 in besseren Ausbeuten. Eine Cyclisierung gelang jedoch nicht - auch nicht in saurem Milieu.

Für das Mißlingen der Cyclisierung durch Phenol-Enon-Addition ist wohl eher die Raumbeanspruchung des Phenylrestes verantwortlich zu machen als ein elektronischer Effekt, wie z.B. eine Erhöhung der Elektronendichte in β -Stellung. Diese sollte eine Hochfeldverschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum bewirken; dies ist - wie der Vergleich mit dem Spektrum von 3-Methyl-cyclohexen-2-on zeigt - nicht zu beobachten²³⁾ (siehe Abb. 10).

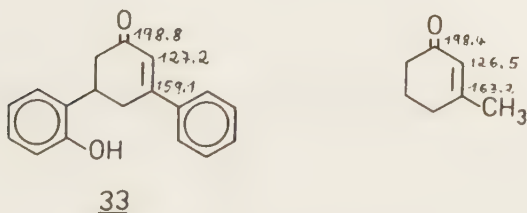
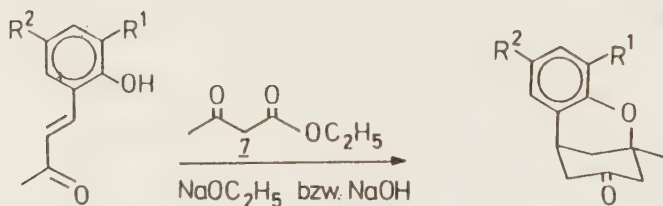


Abb. 10: ^{13}C -NMR-Spektraldatenvergleich

5.4 Umsetzung der 3' bzw. 5' substituierten Enone 14 und 15

In Analogie zu ZNS-wirksamen Analgetica (Oxycodon, Tramadol) wurden Methoxy-substituierte Methanobenzoxocinone mit 14 und 15 als Ausgangsverbindungen dargestellt. Ich erhielt so die Methanobenzoxocinone 34 und 35 in guten Ausbeuten.



14: R¹=OCH₃, R²=H

15: R¹=H, R²=OCH₃

34: R¹=OCH₃, R²=H

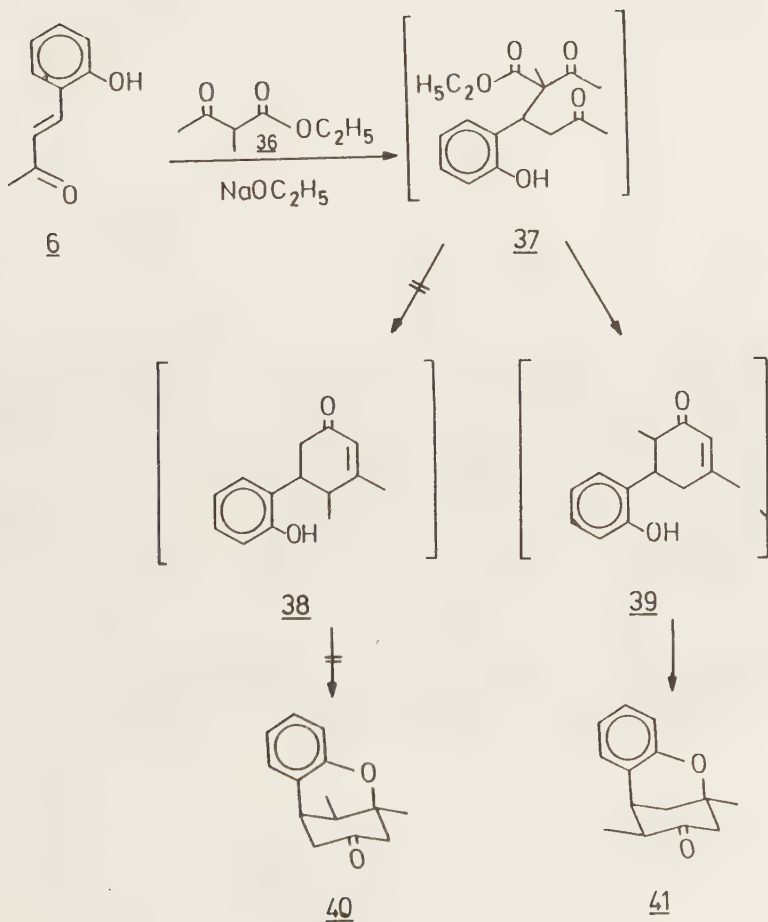
35: R¹=H, R²=OCH₃

6. Umsetzung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen mit verschiedenen β -Ketoestern

6.1 Reaktion von 6 mit 2-Methyl-acetessigester

Bei der Umsetzung von Salicylidenaceton 6 mit 2-Methyl-acetessigester 36 ist wiederum eine Cyclisierung unter Bildung von zwei Isomeren denkbar. Auch diesmal verlief

die Knoevenagel-Kondensation - wie in Kap. 5 - über die CH_3 -Gruppe des β -Ketoesters: Ich erhielt ausschließlich das Regioisomer 41 mit einer zweiten Methylgruppe in 5-Position.



Die Struktur von 41 wird beim Vergleich des ^{13}C -NMR-off-resonance-Spektrums mit den entsprechenden Werten von 11 (Tab. 3) erkennbar. Während die Aufspaltung des C11-Signals erhalten bleibt, vereinfacht sich das C5-Triplett im Spektrum von 41 zu einem Dublett bei 49.3 ppm (Abb. 11). Die C5-Methylgruppe wird bei $\delta = 12.4$ ppm (q) wiedergegeben. Die übrigen Signallagen entsprechen weitgehend denen von 11.

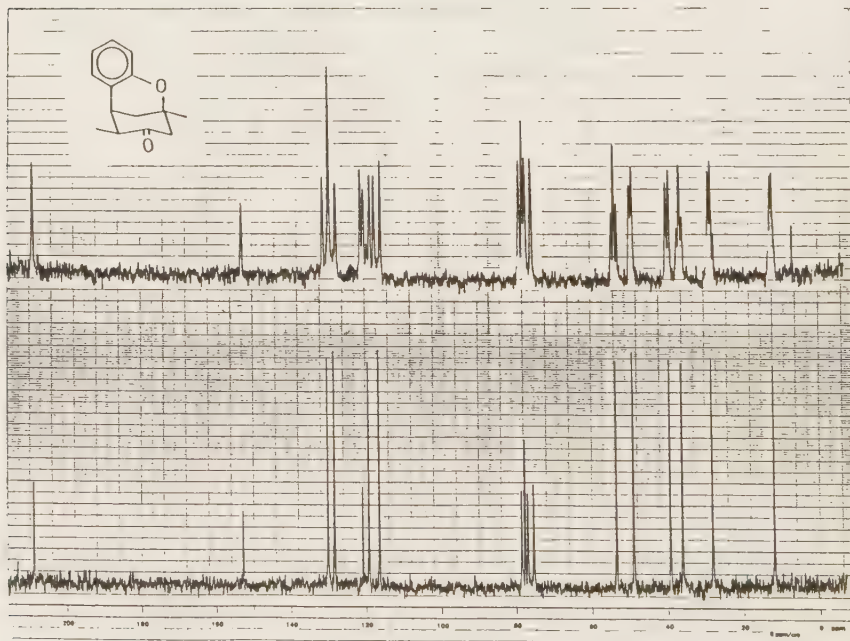


Abb. 11: ^{13}C -NMR-Spektrum von 41 mit off resonance (CDCl_3)

Beim Vergleich der 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren von 41 (Abb. 12) und 11 (Abb. 4) fällt das Fehlen der long range-Kopplungen des C5-Protons auf ($^4J_{5e,3e}$ und $^4J_{5e,11e}$), was die äquatoriale Lage der C5-Methylgruppe anzeigt.

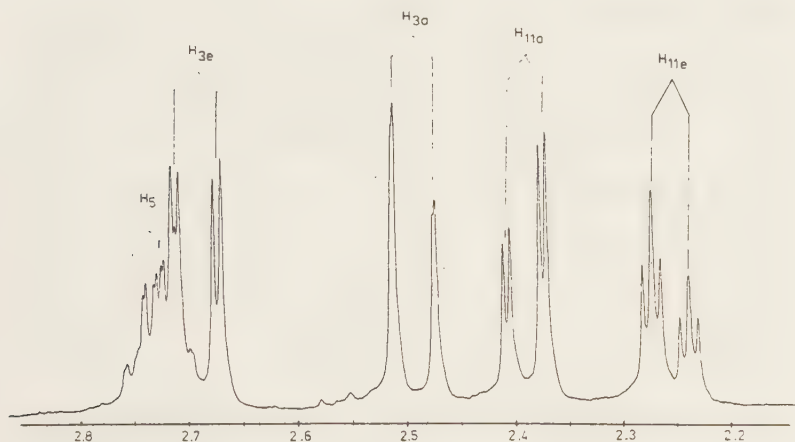
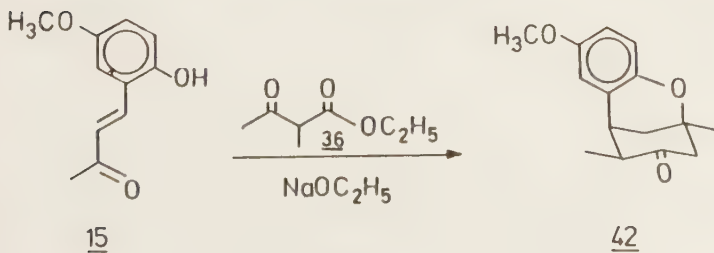


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrenausschnitt (400 MHz) von 41

Das (2-Hydroxy-5-methoxyphenyl)-enon 15 konnte analog mit 36 zum Methoxy-substituierten Oxabenzomorphan 42 umgesetzt werden.



6.2 Reaktion von 6 mit 4-Phenyl-3-oxo-buttersäuremethylester

Die Umsetzung von 6 mit dem phenylsubstituierten β -Ketoester 42 unter den angegebenen Bedingungen ($\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) und Inertbegasung führte nicht zu dem erwarteten Methanobenzoxocinon 49, sondern erstmals zu einem isolierbaren Cyclohexenoncarbonsäurederivat (als Ethylester), das erst durch Erhitzen des Reaktionsgemisches in die verseifte und decarboxylierte Form 48 übergeführt werden konnte. Die Phenylsubstitution von 47 senkt vermutlich die Akzeptoreigenschaften der Carbonylgruppe, so daß bei Raumtemperatur statt der erwarteten Verseifung und Decarboxylierung lediglich eine Umesterung vom Methyl- zum Ethylester beobachtet wurde, wie dessen Signalmuster (1.15,t,3H und 4.15,m,2H) im ^1H -NMR-Spektrum zeigt (Abb. 13).

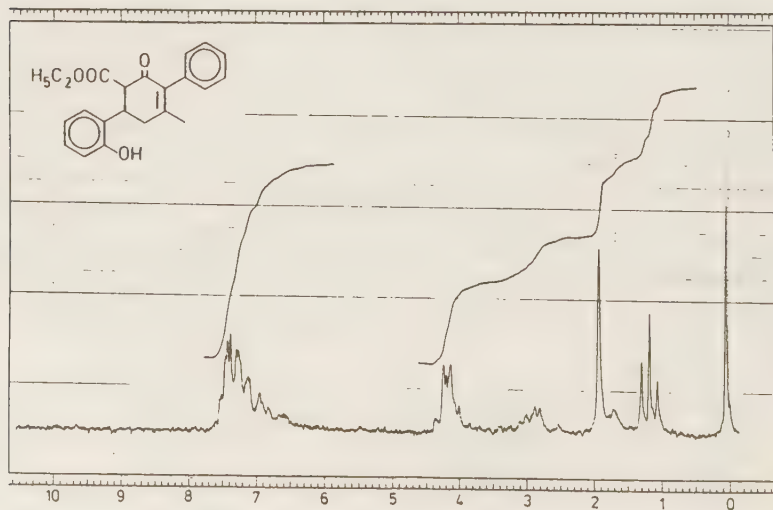
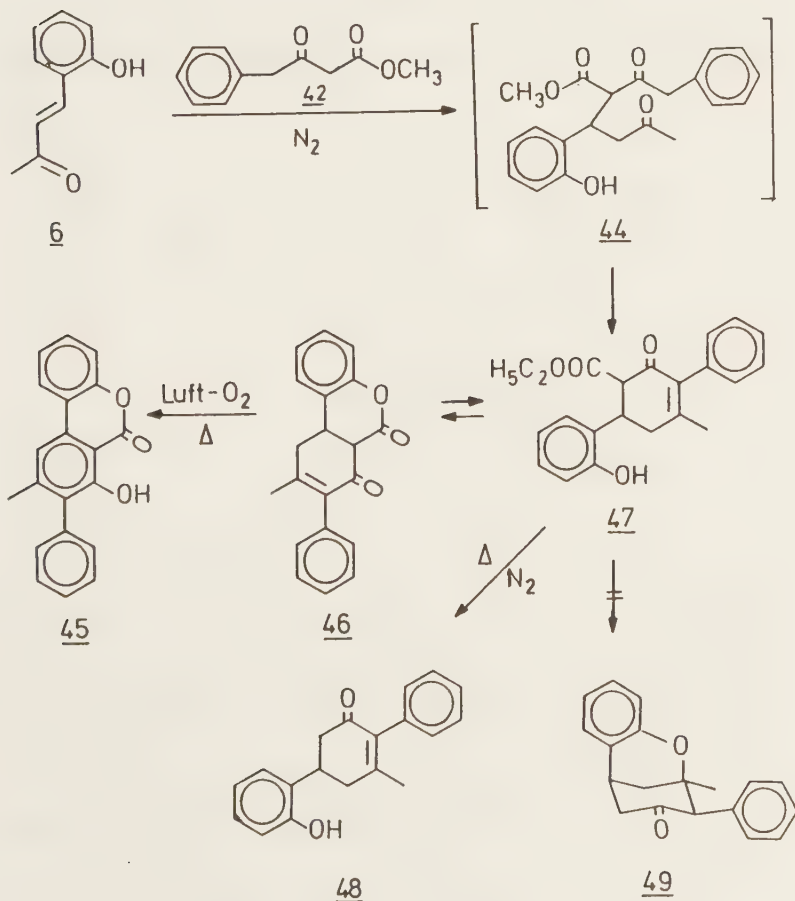


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 47 (CDCl_3)

Das Singulett der CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1.9$ ppm (3H) beweist die Cyclisierung in der beschriebenen Richtung, also durch Reaktion der Methylengruppe des β -Ketoesteranteils. Das Auftreten der Enolform ließ sich - zumindest in CDCl_3 - nicht beobachten.



Beim Rückflußerhitzen unter Luftzutritt änderte sich das DC-Muster des Reaktionsgemisches (siehe Abb. 13a), und es trat ein neuer Fleck (45) im oberen Rf-Bereich mit einer UV-Absorption im 254 und 360 nm Licht auf.

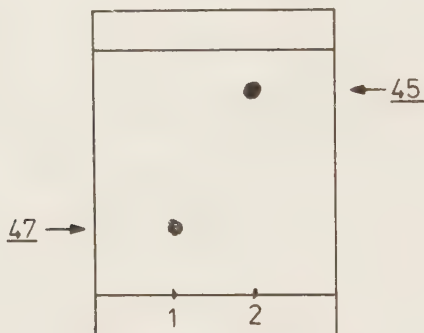


Abb. 13a: DC des Reaktionsgemisches

1) unter Inertbegasung

2) unter Luftzutritt

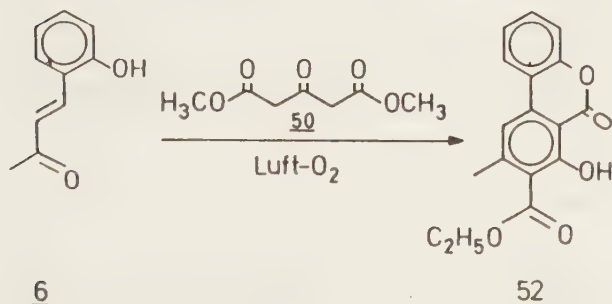
LM = Toluol/Ethylacetat/Methanol 40:10:5

Wie schon in Kapitel 5.2 beschrieben, bildete sich auch diesmal - durch Umesterung und Autoxidation - ein Dibenzo-2-pyranonderivat, dessen Spektren und Analysenwerte gut zu Formel 45 passen.

Die planare Struktur von 45 macht offensichtlich eine energetisch günstige Überlappung von π - und n-Orbitalen möglich, wodurch eine Aufspaltung des Lactons verhindert wird.

6.3 Reaktion von 6 mit Acetondicarbonsäureester

Um die Auswirkungen einer zweiten Estergruppe auf den Reaktionsverlauf untersuchen zu können, setzte ich 6 unter den beschriebenen Bedingungen mit Acetondicarbonsäuredimethylester 50 um. Nach dem Aufarbeiten ließ sich das Dibenzo-2-pyranonderivat 52 isolieren und zwar, wegen des Lösungsmittel/Katalysatoreinflusses (NaOEt/EtOH), als Ethylester.



Das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 14) zeigt neben den Signalen für 5 aromatische Protonen das phenolische -OH (11.65, s, H/D-Tausch) an, daneben war das Singulett für die CH₃-Gruppe (2.45, s, 3H) und das CH₃-CH₂-Signalmuster zu sehen. Die Reaktion verläuft vermutlich über einen wie bei 26 und 45 vorgeschlagenen Weg, mit der bei diesen Umsetzungen beobachteten Orientierung der Aldol-Kondensation.

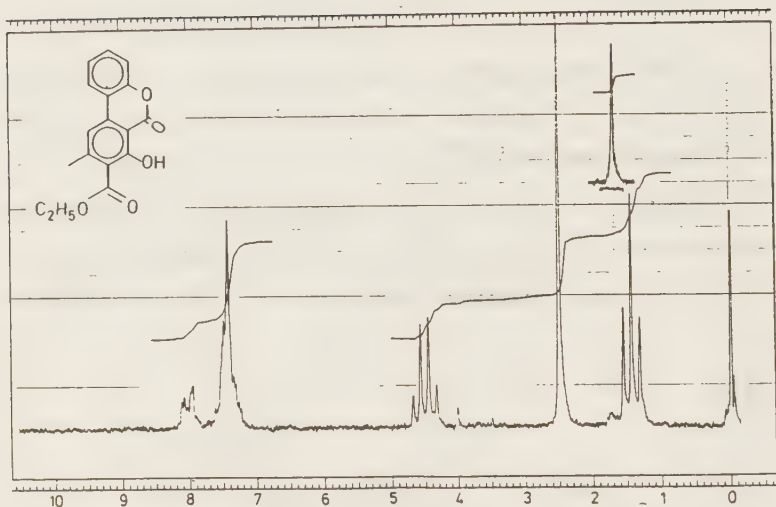
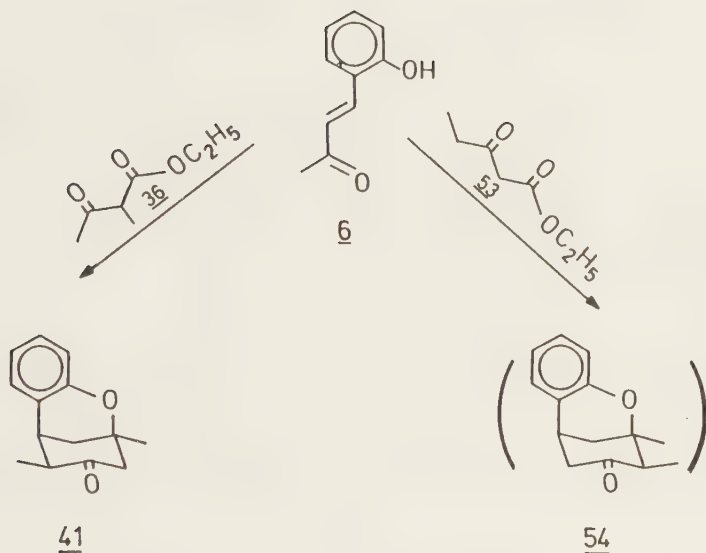


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 52 (CDCl_3)

Entsprechende Cyclohexenon- oder Methanobenzoxocinonderivate konnten im Reaktionsgemisch nicht nachgewiesen werden.

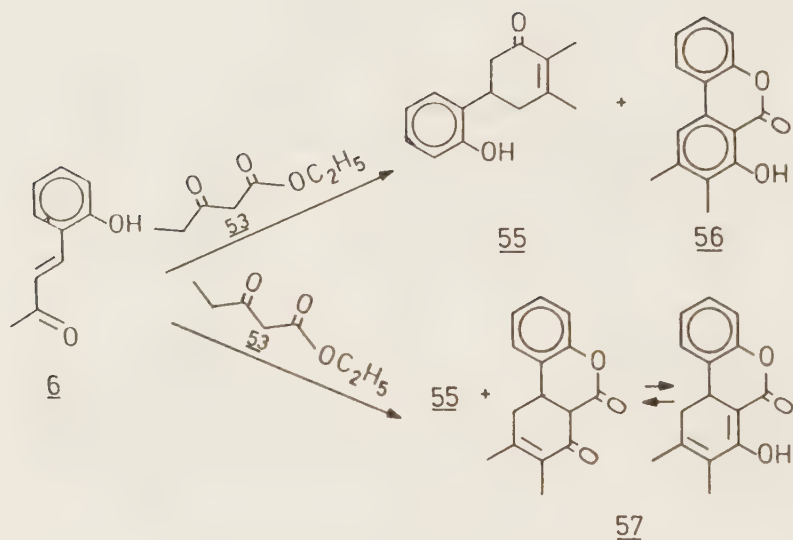
6.4 Reaktion von 6 mit Propionylessigester

Ich versuchte nun, neben dem 5-substituierten Methanobenzoxocinon 41 das 3-substituierte 54 aus 6 und Propionylessigsäureethylester 53 unter den beschriebenen Bedingungen darzustellen. Geplant waren regiokontrollierte Ring-erweiterungen mit 41 bzw. 54 in der Art der Schmidtschen Keton-Lactam-Umlagerung.



Stattdessen ließ sich als Hauptprodukt (72 % d.Th) das Cyclohexenon 55 isolieren. Zusätzlich bildeten sich, abhängig von den Reaktionsbedingungen (Luftzutritt oder N_2 -Begasung), weitere Reaktionsprodukte. Während unter Luftzutritt das Dibenzo-2-pyranon 56 entstand (analog 26, 45 und 52), konnte unter N_2 -Begasung erstmals die nicht oxidierte Vorstufe 57 isoliert werden.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 57 ($CDCl_3$) zeigt das Auftreten von Keto-Enol-Tautomeren (δ -Werte siehe Formelbild bzw. experimenteller Teil).



Die Integration des Enolprotons (13.3, s, H/D-Tausch) im ^1H -NMR-Spektrum zeigt, daß zu 75 % die Enolform vorliegt (Abb. 15). Außerdem sind bei $\delta = 1.9$ bzw. 2.05 ppm die beiden durch Homoallyl-Kupplung verbreiterten CH_3 -Singulets und das Dublett (2.6, 2H) für die C4-Protonen gut zu erkennen.

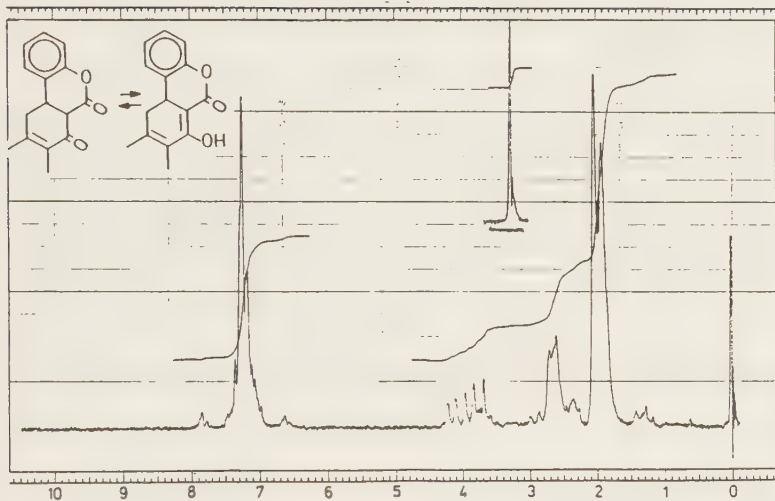
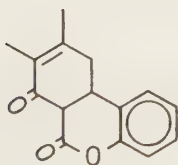
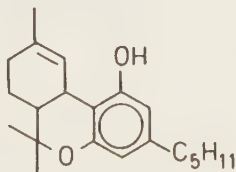


Abb. 15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von 57

Wegen der Strukturverwandtschaft zum psychotomimetisch und analgetisch wirksamen Tetrahydrocannabinol³⁰⁾ wurde 57 pharmakologisch untersucht (siehe pharmakologischer Teil).



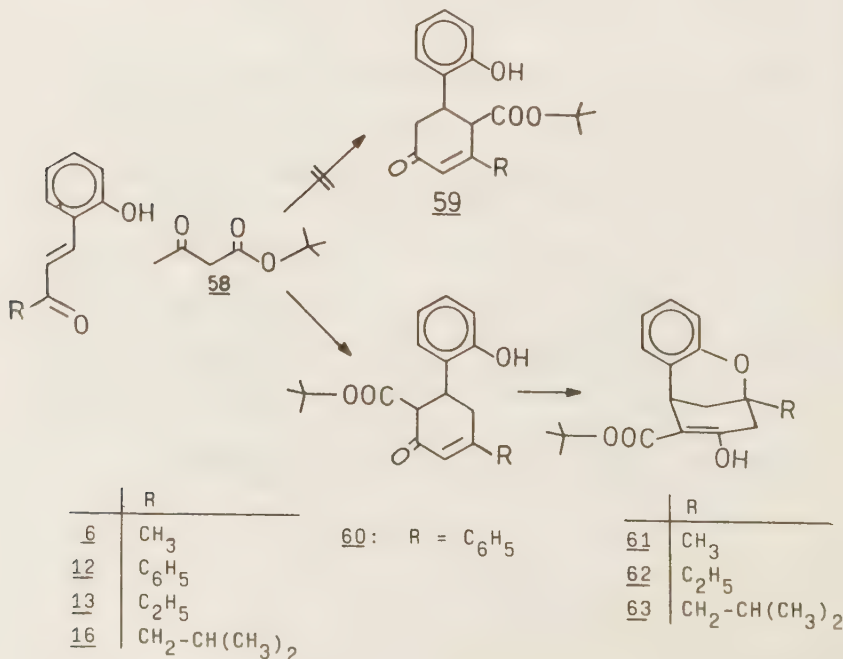
57



Δ^9 -THC

6.5 Reaktion von 6, 12, 13 und 16 mit Acetessigsäure-t-butylester

Um die bei der Bildung der Oxabenzomorphone beschriebene alkalische Verseifung und Decarboxylierung und damit die Nebenreaktion zu Dibenzopyran-2-onen zu verhindern, wurden die (2-Hydroxyphenyl)-enone 6, 12, 13 und 16 mit Acetessigsäure-t-butylester 58 umgesetzt, wobei lediglich aus 6, 13 und 16 die erwarteten Methanobenzoxocin-carbonsäureester 61, 62 und 63 (Ausb. 29 - 54 %) entstanden. Bei der Reaktion von 12 dagegen war kein Phenol-Enon-Ringschluß zu beobachten (Grund vermutlich sterische Hinderung, siehe Kapitel 5.3) - es entstand in 77prozentiger Ausbeute der Cyclohexenoncarbonsäureester 60, der in CDCl_3 in der Ketoform vorliegt.



Der jeweilige Ringschluß zum Cyclohexenoncarbonsäureester-Derivat erfolgte wie auch bisher über den β -Ketoesteranteil als Nucleophil. Dies läßt sich mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren beweisen; Abb. 16 zeigt das am Beispiel von 61: Bei 12.32 ppm liegt das Signal eines austauschbaren Enolprotons. Ein Dublett ist bei 2.0 ppm zu sehen ($J=3\text{Hz}, 2\text{H} / \text{H}_{11\text{a,e}}$), ein verbreitertes Singulett bei 2.6 ppm (für $\text{H}_{3\text{a,e}}$) und ein Triplett bei 3.83 ppm (für H_6).

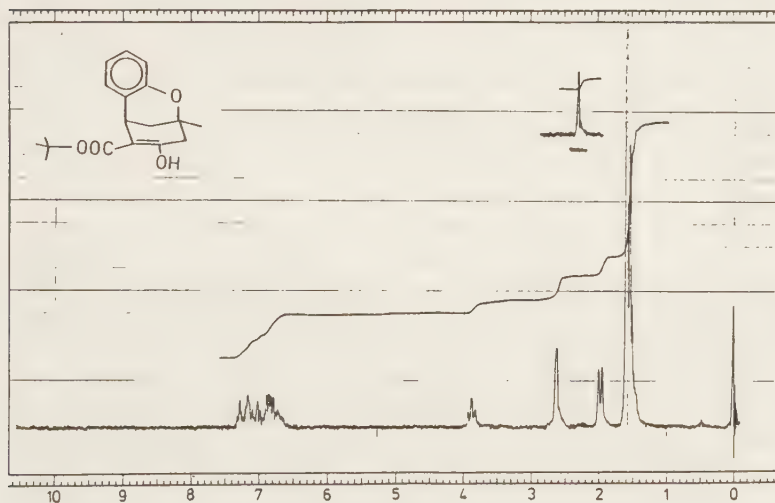
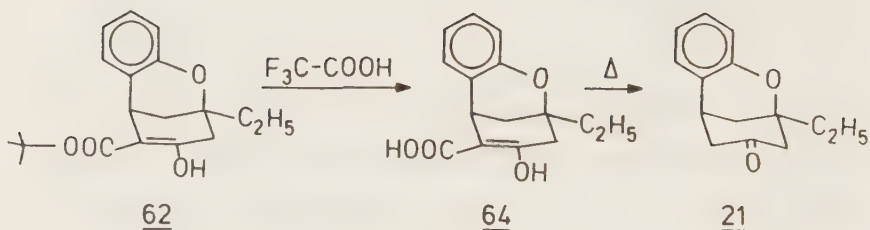


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von 61 (CDCl_3)

Zu 62 als Beispiel wurde die tert.-Butylestergruppe zur β -Ketocarbonsäure 64 mit Hilfe von Trifluoressigsäure gespalten³¹⁾ und anschließend thermisch zum Methanobenzococinon 21 (Kap. 5.1) decarboxyliert.



Das ausschließliche Auftreten der Enolform in 64 wird durch das Enolsignal im ¹H-NMR-Spektrum (11.8, m, 1H, H/D-Tausch) und durch das IR-Spektrum mit einer durch H-Brücken verschobene Säurebande bei 1655 cm⁻¹ und einer Schwingung für die Enol-doppelbindung bei 1600 cm⁻¹ (Abb. 17) angezeigt.

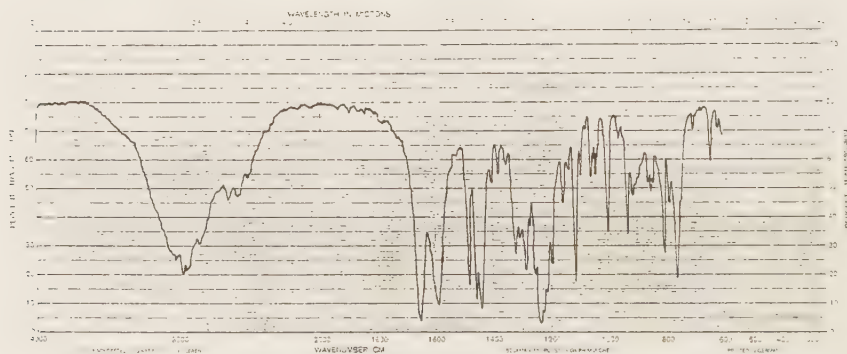
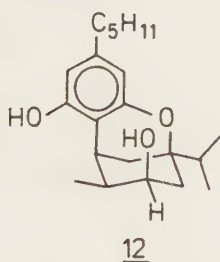


Abb. 17: IR-Spektrum von 64 (KBR)

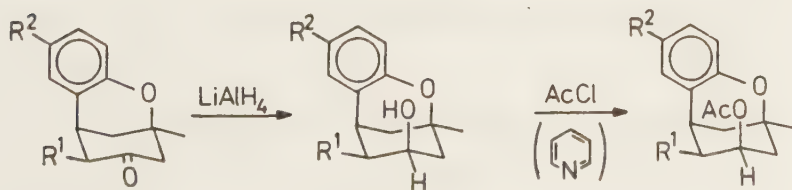
7. Reduktion und reduktive Aminierung von 2,6-Methanobenzoxocinonen

7.1 Reduktion zum Alkohol und anschließende Acetylierung

Das Isocannabinoid 12 mit axial angeordneter OH-Gruppe in 4-Position ist bereits in Dosen kleiner 10 mg/kg stark ZNS-wirksam²⁰⁾.



Da außerdem Hydroxylgruppen für die Wirkung vieler Morphin- und Benzomorphan-Derivate essentiell sind, war die pharmakologische Untersuchung von 2,6-Methanobenzoxocinol-Derivaten geplant.



	R ¹	R ²
<u>11</u>	H	H
<u>41</u>	CH ₃	H
<u>42</u>	CH ₃	OCH ₃

	R ¹	R ²
<u>65</u>	H	H
<u>66</u>	CH ₃	H
<u>67</u>	CH ₃	OCH ₃

68: R¹, R² = H

Zur Synthese wurden 11, 41 bzw. 42 mit einem Überschuß von Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether umgesetzt, und es bildeten sich die Alkohole 65, 66 bzw. 67 ³²⁾.

Das Entstehen des Alkohols wird durch das Verschwinden der C=O-Valenzschwingung im IR-Spektrum sowie durch den jeweiligen Molpeak im Massenspektrum (204 m/e bei 65, 218 m/e bei 66 bzw. 248 m/e bei 67) angezeigt.

Im ¹H-NMR-Spektrum sprechen die Verschiebungswerte des jeweiligen C4-Protons (δ = 4.0, m, 1H für 65, δ = 3.8, m, 1H für 66 bzw. δ = 3.9, m, 1H für 67) für die axiale Stellung des Alkohols ³³⁾. Dies sollte man bei einem Angriff des Reduktionsmittels von der sterisch günstigeren (hier äquatorialen) Seite auch erwarten.

Das Methanobenzoxocinol 65 wurde mit Acetylchlorid/Pyridin zum Ester 68 acetyliert. Im ¹H-NMR-Spektrum von 68 (Abb. 18) spricht neben der starken Tieffeldverschiebung des C4-Protons (δ = 5.1, m, 1H) der δ -Wert der Acetyl-CH₃-Gruppe mit δ = 1.4 oder 1.5 ppm (s, 3H), der durch einen Anisotropieeffekt des Aromaten ins höhere Feld verschoben ist, für die axiale Position.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen von 65 - 68 sind im pharmakologischen Teil beschrieben.

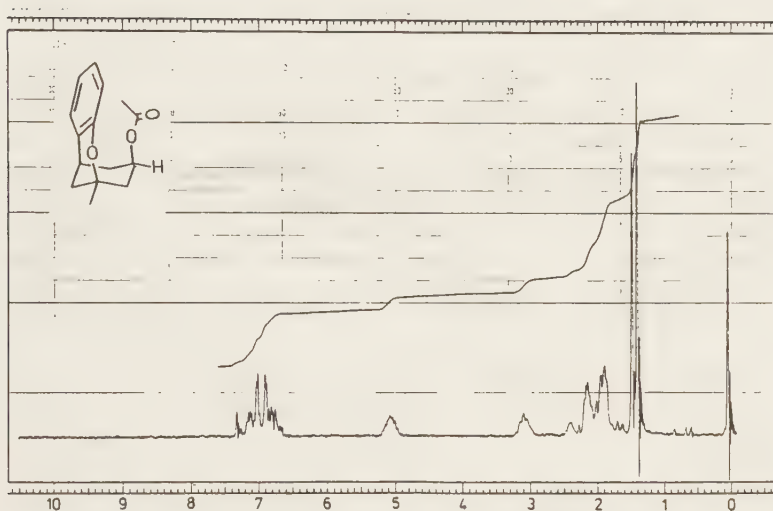
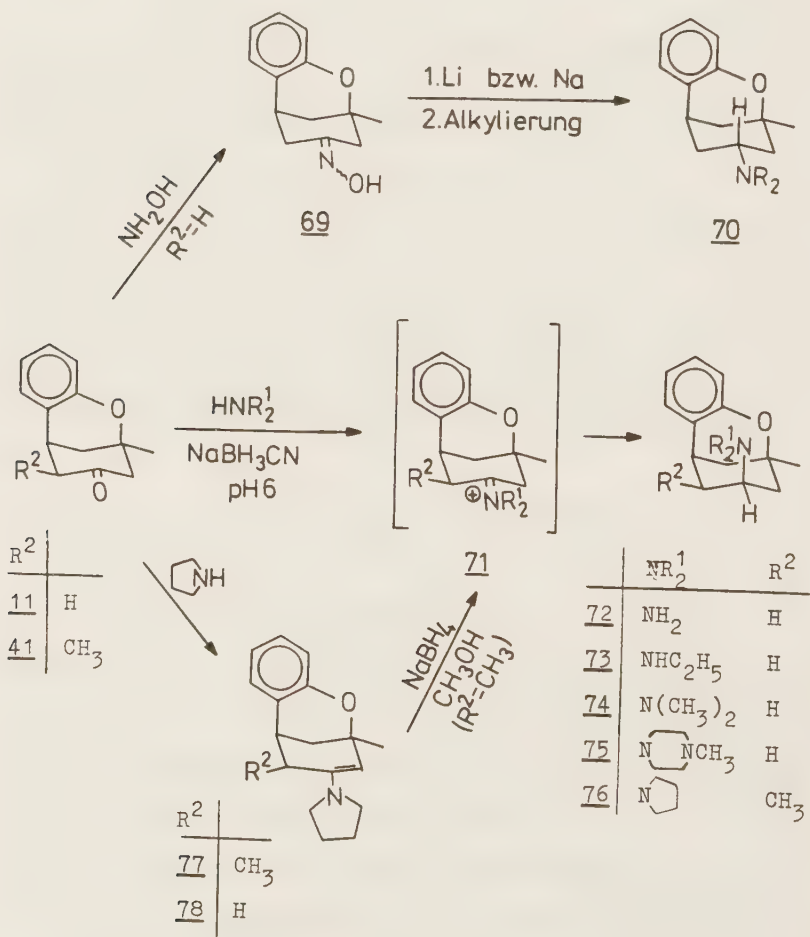


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von **68** (CDCl_3)

7.2 Umsetzung zu 4(a)-Aminobenzoxocinen

In einem Patent der Fa. Glaxo³⁴⁾ wurden die Synthese von 3,4,5,6-Tetrahydro-2,6-methano-4-beta-amino-1-benzoxocin-derivaten (**70**) und ihre anxiolytische und anticonvulsive Wirkung beschrieben. Dabei wurden die Amine durch Reduktion des aus **11** dargestellten Oxims **69** mit Lithium oder Natrium und folgender N-Alkylierung erhalten. Dem Glaxo-Patent zufolge sitzt in **70** die Aminogruppe in "beta"-Stellung. Da sich diese Bezeichnung, die aus der Steroid-Nomenklatur stammt³⁵⁾, auf einen Stellungsvergleich mit der äquatorial

stehenden Methylgruppe R^3 bezieht, ist anzunehmen, daß es sich um äquatorial angeordnete Aminogruppen handelt.



7.2.1 Direkte reduktive Aminierung

In 7.1 wurde gezeigt, daß die Reduktion der Carbonylverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkoholen 65 - 67 mit je einer axialen OH-Gruppe führt. Ich versuchte nun analog dazu durch Umsetzung von 11 mit Natriumcyanoborhydrid und Aminen Methanobenzoxocine mit axial ständigen Aminogruppen darzustellen, um deren pharmakologische Wirkungen mit den von Glaxo angegebenen vergleichen zu können.

Dazu wurde das Keton 11 mit verschiedenen Aminen und Natriumcyanoborhydrid bei pH 6 umgesetzt³⁶⁾. Die erwarteten Produkte 72 - 75 entstanden in guten Ausbeuten. Die chemische Verschiebung der C4-Protonen-Signale in den NMR-Spektren sprach ebenso wie bei den Verbindungen 65 - 68 aus Kapitel 7.1 für die äquatoriale Stellung dieser Protonen, da bei axialer Anordnung die Signale durch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen einen Hochfeldshift erfahren müßten. Tabelle 4 zeigt die δ -Werte für H₄ im Vergleich mit den berechneten³³⁾.

Einen zusätzlichen Beweis liefert ein durch Anisotropieeffekte des Aromaten bewirkter Hochfeldshift der CH₃-Gruppe des N-Ethylrestes in 73 (δ = 0.7, t, 3H) im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 19). Charakteristisch sind hier außerdem das Quartett für die N-benachbarte CH₂-Gruppe (2.3, 2H), ein Singulett für die angulare CH₃-Gruppe (1.45, 3H), ein Multiplett für das austauschbare >N-H bei δ = 1.1 ppm sowie die H₆- und H₄-Multipletts, die sich bei 3.05 ppm überlagern.

Verbindung	Substituent	gef.	berechnet:	
			H ax	H equ
<u>65</u>	-OH	4.0	3.38	3.89
<u>66</u>	-OH	3.8	3.38	3.89
<u>67</u>	-OH	3.9	3.38	3.89
<u>68</u>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	5.1	4.46	4.98
<u>72</u>	$-\text{NH}_2$	3.15	2.52	3.15
<u>73</u>	$-\text{NHC}_2\text{H}_5$	3.05	2.08	2.70
<u>74</u>	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3.1		
<u>75</u>	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	3.0		

Tab. 4: Vergleich der δ -Werte zu NMR-Signalen axialer bzw. äquatorialer Protonen

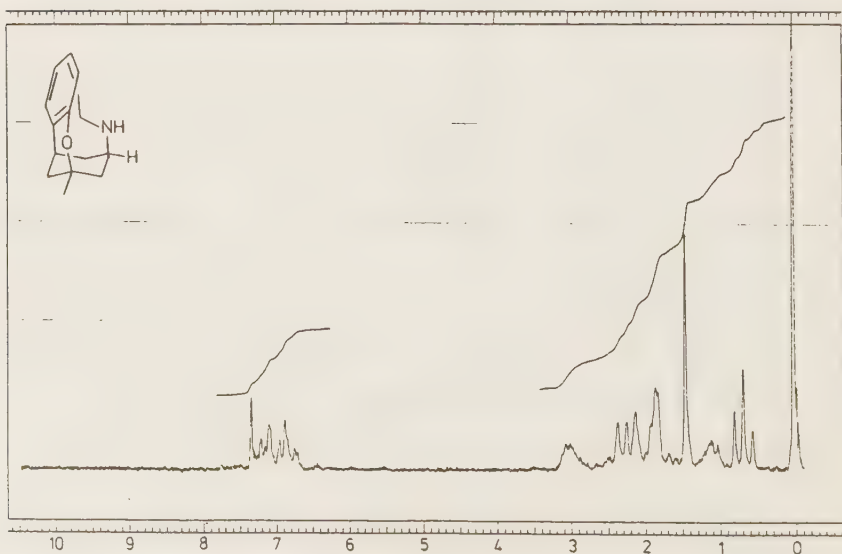


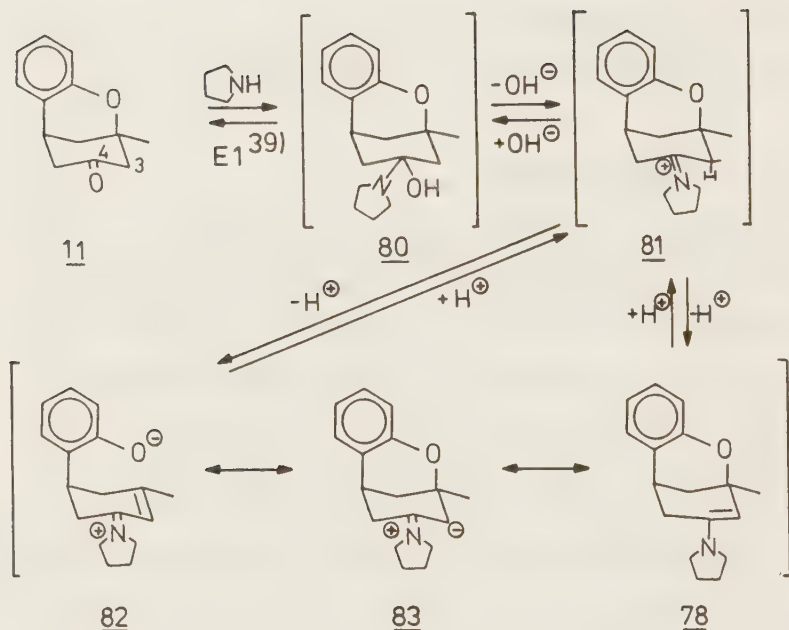
Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 73 (CDCl_3)

Im pharmakologischen Teil sind ZNS- bzw. Herz-Kreislauf-Wirkungen der Amine 72 - 75 beschrieben.

7.2.2 Enaminreduktion

Umsetzungen von 41 und 11 mit Pyrrolidin führten quantitativ zu den Enaminen 77 und 78 (siehe Formelbild S. 48). Während bei der Reaktion des 2-Methylcyclohexanon-Derivats 41 aus sterischen Gründen die Doppelbindung vorwiegend in der Δ^3 -Position zu erwarten war³⁷⁾, schien mir bei der Umsetzung von 11 aufgrund der $\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$ -Gruppierung denkbar, daß ein Gemisch von Δ^3 und Δ^4 -Isomeren entstehen würde. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beweisen jedoch in beiden Fällen, daß ausschließlich Δ^3 -Isomere vorliegen (tieffeldverschobenes Singulett für die anguläre Methylgruppe bei 1.65 ppm (3H), Singulett für das olefinische Proton bei 4.1 ppm (1H)). Die regioselektive Ausbildung des Δ^3 -Isomeren 78 kann folgende Ursachen haben:

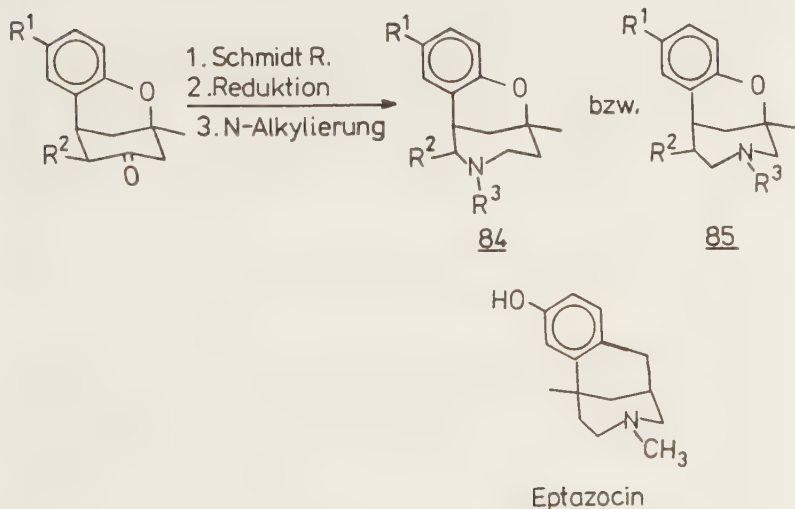
- a) eine vergleichsweise höhere CH-Acidität in der 3-Position des Immoniumions 81 durch stereoelektronische Effekte³⁸⁾;
- b) Mesomeriestabilisierung des Enamins 78 durch die Zwitterionen 82 und 83 (thermodynamische Kontrolle).



77 ließ sich mit Natriumborhydrid quantitativ zum Aminobenzoxocin 76 reduzieren. Die Stellung der Aminogruppe war dem 1H -NMR-Spektrum nicht zu entnehmen; da nach Literaturangaben⁴⁰⁾ jedoch die Hydrierung von Enaminen mit Natriumborhydrid in protischen Lösungsmitteln wie bei Kapitel 7.2.1 am Imminiumion erfolgt, ist eine zu 72 - 75 analoge axiale Stellung wahrscheinlich.

8. Methanobenzoxazonine aus Methanobenzoxocinonen

Ich versuchte nun, ausgehend von 11, 41 bzw. 42 durch Schmidt-Umlagerung, anschließende Reduktion der Amide und folgende N-Alkylierung zu den Methano-benzoxazoninen 84 und 85 zu kommen. Diese sollten dann aufgrund ihrer Analogie zum stark analgetisch wirksamen Eptazocin auf ZNS-Aktivitäten untersucht werden.



8.1 Schmidt-Umlagerung⁴¹⁾

Zur Erweiterung des Cyclohexanonringes in ein 7-Ring-Lactam wurde zunächst das Keton 11, seiner $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ Anordnung wegen, umgesetzt. 11 reagierte in Essigsäure/Schwefelsäure

zu einem farblosen, kristallinen Produkt, dessen IR-Spektrum (Abb. 20) mit der erwarteten Methanobenzoxazoninstruktur übereinstimmte (NH-Valenzschwingung (m) bei 3200 und 3080 cm^{-1} und eine HNC=O-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} (s)).

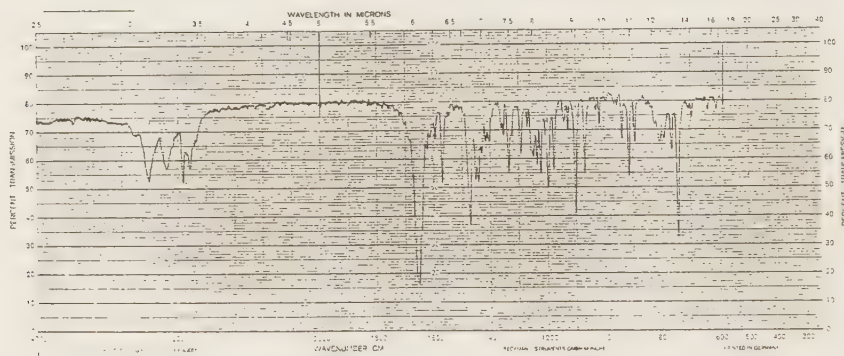


Abb. 20: IR-Spektrum von 86 und 87 (KBr)

Dem ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) des Umlagerungsproduktes zufolge liegen zwei Regioisomere vor, deren Mengenverhältnis (5:6) durch den Vergleich der beiden CH_3 -Singulett-Flächen ($\delta = 1.4$ bzw. 1.5 ppm) bestimmt wurde.

Die im Dünnschichtchromatogramm mit gleichem R_f -Wert erscheinenden Isomere konnten durch mehrmaliges fraktioniertes Kristallisieren getrennt und die Substanzen mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren den Strukturformeln 86 und 87 zugeordnet werden.

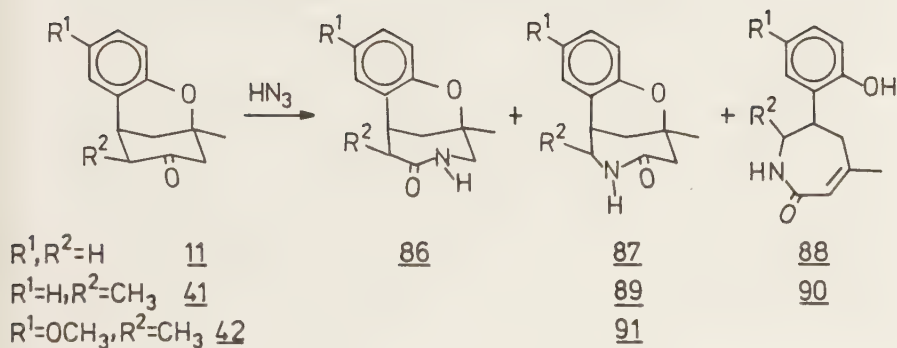


Abb. 21 zeigt das 1H -NMR-Spektrum eines Isomers. Mit einem Singulett für eine anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1.4$ ppm (der Integration nach 5/11 des Isomerengemisches), einem Dublett bei $\delta = 2.85$ (2H) für die $COCH_2$ -Protonen (C6) und einem Doppeldublett bei 3.1 - 3.4 ppm, das sich nach D_2O -Zugabe zum Dublett vereinfacht (Kopplung mit -NH- für die -NH- CH_2 - (= C3)-Protonen (3H, wegen Überlagerung mit dem H_7 -Multiplett) läßt sich dieses Isomer eindeutig der Strukturformel 86 zuordnen.

Das in Abb. 22 wiedergegebene 1H -NMR-Spektrum mit einem CH_3 -Singulett bei 1.5 ppm repräsentiert die zweite Fraktion (6/11) des Isomerengemisches. Hier spricht das Singulett bei $\delta = 2.8$ ppm (2H) für eine CH_2 -Gruppe ohne vicinalen Kopplungspartner und damit für 87 (C3-Protonen).

Das mit D_2O austauschbare Lactamproton erscheint ebenso wie beim Spektrum zu 86 (Abb. 21) mit einem Signal bei 6.0 (m, 1H).

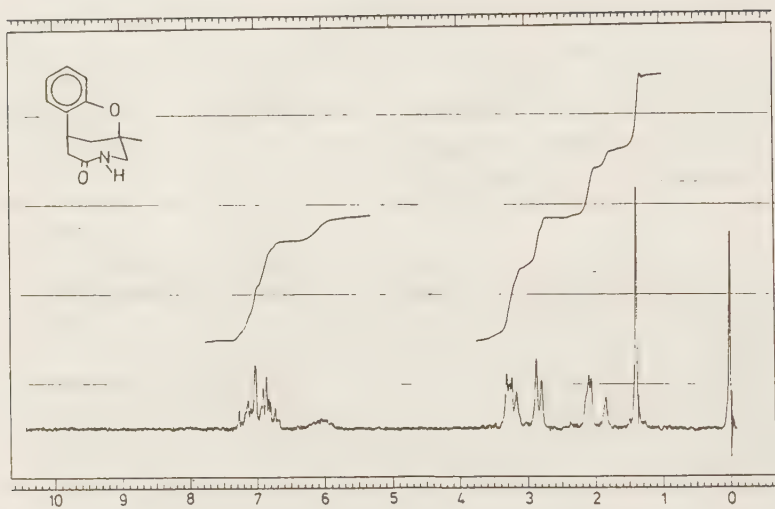


Abb. 21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 86 (CDCl_3)

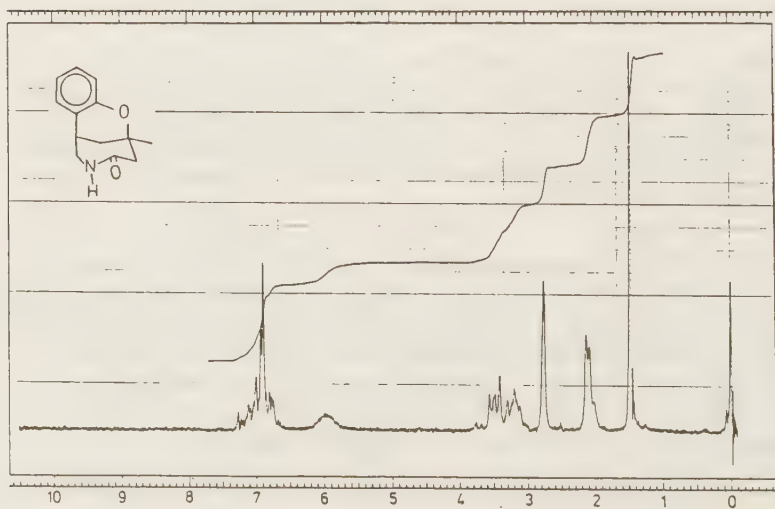
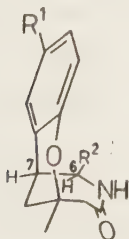


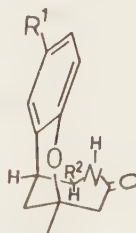
Abb. 22: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 87 (CDCl_3)

Bei der Umsetzung der Ketone 41 bzw. 42 mit HN_3 erwartete ich eine bevorzugte Umlagerung des Methyl-substituierten Restes und damit das Entstehen von 89 bzw. 91. Dies wird auch in den jeweiligen ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte durch ein Singulett für die COCH_2 -Protonen (2.85 ppm für 89 bzw. 2.8 ppm für 91) sowie durch ein Multiplet für die C6-Protonen (3.85 ppm für 89 bzw. 3.8 ppm für 91) angezeigt. Die Bildung von Regioisomeren konnte nicht beobachtet werden.

Weiterhin sollte am Beispiel von 89 bzw. 91 die Azepinon-Konformation bestimmt werden. Aufgrund der planaren $-\text{HN}-\text{CO}-$ Gruppierung und der Ringfixierung durch die 1,3-diaxiale Ringverknüpfung sollte eine starre Sessel- oder eine starre Wannenform zu erwarten sein; eine Twistboot- oder Twist-sesselkonformation ist unwahrscheinlich.



Wannenform

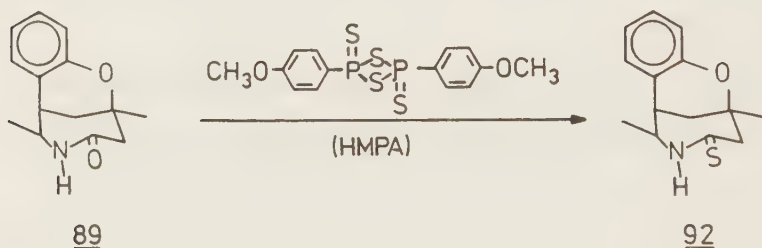


Sesselform

In den ^1H -NMR-Spektren von 89 und 91 spricht das H_6 -Signal (dq, nach H/D-Tausch q) für eine Kopplung mit benachbarten NH - und CH_3 -Gruppen; eine Wechselwirkung mit H_7 ist

jedoch nicht meßbar. Der Karplus-Beziehung zufolge läßt dies auf eine Sesselkonformation mit äquatorialer C6-Methylgruppe schließen, da nur hier ein entsprechender Diederwinkel von ca. 90° vorliegt, wie das Dreiding-Stereomodell zeigt.

Als zusätzlicher Strukturbeweis sollte das ^1H -NMR-Spektrum des aus 89 mit Lawessons Reagenz⁴²⁾ erhaltenen Thiolactams 92 dienen.



Außer dem veränderten Signalmuster der C3-Protonen (3.1 und 3.75, 2d, $^2J_{3a,e} = 15 \text{ Hz}$, 2H) entspricht das ^1H -NMR-Spektrum zu 92 dem von 89 mit dem für die Sesselform typischen Kopplungsmuster für das H_6 -Signal, das im Doppelresonanzexperiment (Einstrahlen bei $\delta = 1.5 \text{ ppm}$ und damit Entkopplung der C6-Methylgruppe) zum Singulett (4.02 ppm) wird, wie Abb. 23 zeigt. Kopplungen mit dem -NH waren nicht meßbar.

Beim Aufarbeiten des Gemisches von 86, 87 bzw. von 89 erhielt ich in geringer Menge die Tetrahydroazepin-2-one 88 und 90. Da eine Retro-Michaeladdition der Lactame 87 bzw.

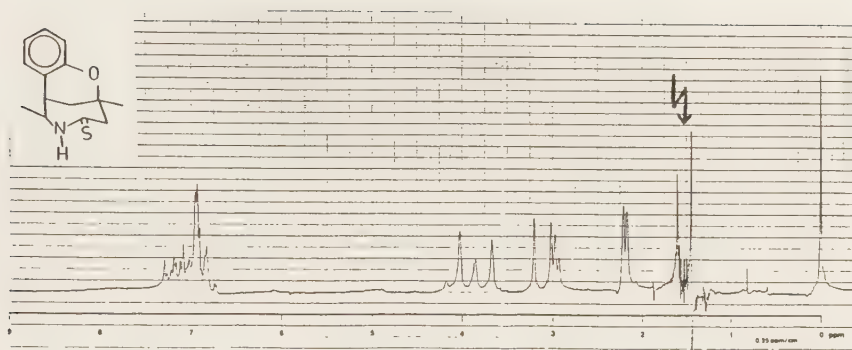
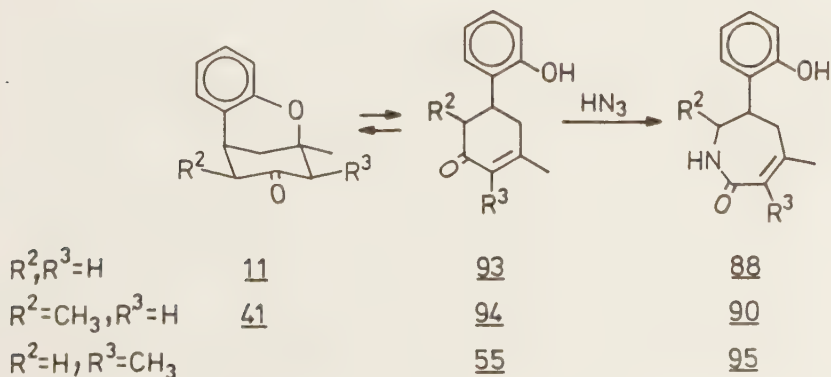


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von 92 (CDCl_3) nach dem Einstrahlen bei 1.5 ppm

89 zu 88 bzw. 90 wegen der geringen CH-Acidität der Lactame wenig wahrscheinlich ist, schlage ich eine Umlagerung der aus den Ausgangsverbindungen entstandenen Enone 93 bzw. 94 vor. Dafür spricht auch, daß sich das Cyclohexenon 55 (Kap. 6.4) ohne Schwierigkeiten in das entsprechende Tetrahydroazepin-2-on 95 überführen ließ.



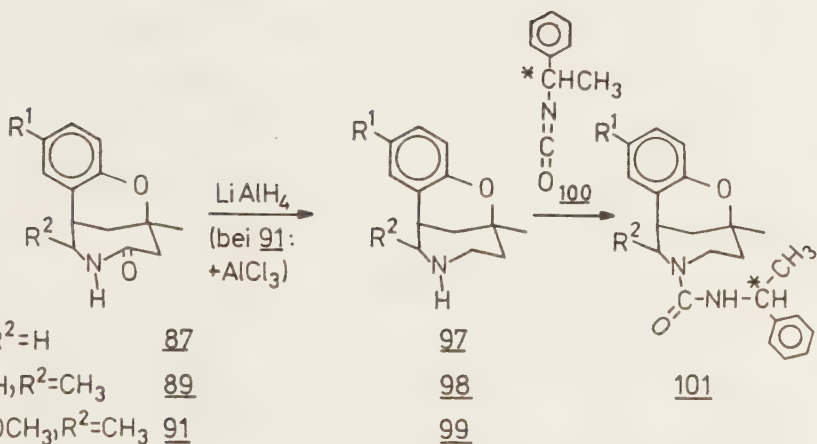
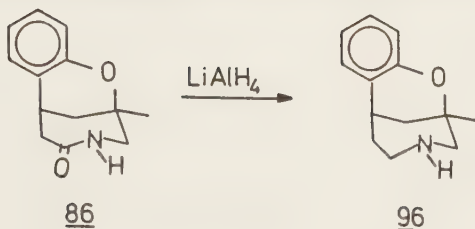
Die Umlagerung führte jeweils regioselektiv zu α,β -ungesättigten Lactamen und nicht zu Acylenaminen⁴³⁾, wie den ^1H -NMR-Spektren (Pyridin- d_5) zu entnehmen ist (die der NH-Gruppe benachbarten Protonen zeigen nach D_2O -Zugabe veränderte Signalmuster bei $\delta = 3.5 - 4.0$ ppm, die olefinischen Protonen zeigen Singulets bei 6.1 bzw. 6.25 ppm).

8.2 Reduktion zu cyclischen Amin

Die Lactame 86, 87 und 89 ließen sich mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (65° , 3h) in guten Ausbeuten zu den cyclischen Aminen 96, 97 und 98 reduzieren⁴⁴⁾. Das methoxysubstituierte Derivat 91 reagierte unter den beschriebenen Bedingungen nicht (Komplexierung mit dem Reagenz) und konnte erst nach Zusatz von Aluminiumchlorid und Verlängern der Reaktionszeit zu 99 umgesetzt werden.

Die Konformationsverhältnisse in den Azepinanteilen konnten nicht aufgeklärt werden.

Die aufwendige und mit Substanzverlust verbundene fraktionierte Kristallisation zur Trennung von 86 und 87 konnte umgangen werden, indem das Amidgemisch reduziert und dann chromatographisch (säulenchromatographisch oder mit dem Chromatotron) in die beiden Komponenten 96 und 97 zerlegt wurde.

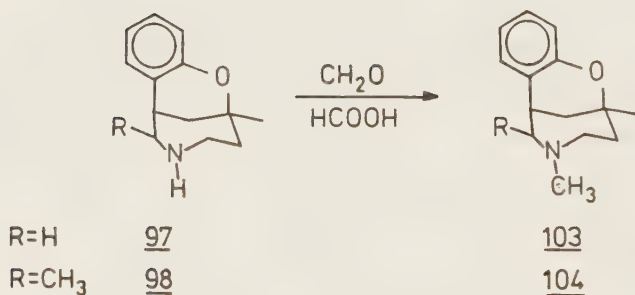
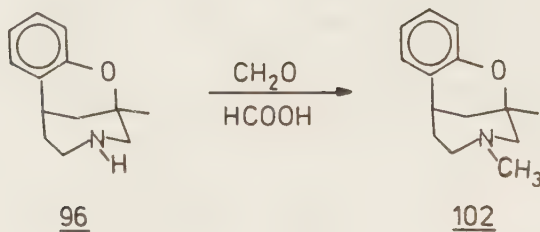


99 bildete mit S(-)-1-Phenyl-ethylisocyanat (100)⁴⁵⁾ den Harnstoff 101, der im IR-Spektrum eine charakteristische Bande bei 1630 cm^{-1} zeigt.

8.3 N-Methylierung

Die Amine 96, 97 und 98 ließen sich nach Leuckart-Wallach in sehr guten Ausbeuten zu den N-methylierten Derivaten 102, 103 und 104 umsetzen⁴⁵⁾ deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren jeweils ein

charakteristisches Singulett für die N-CH₃-Gruppe (2.3,3H) erkennen lassen.



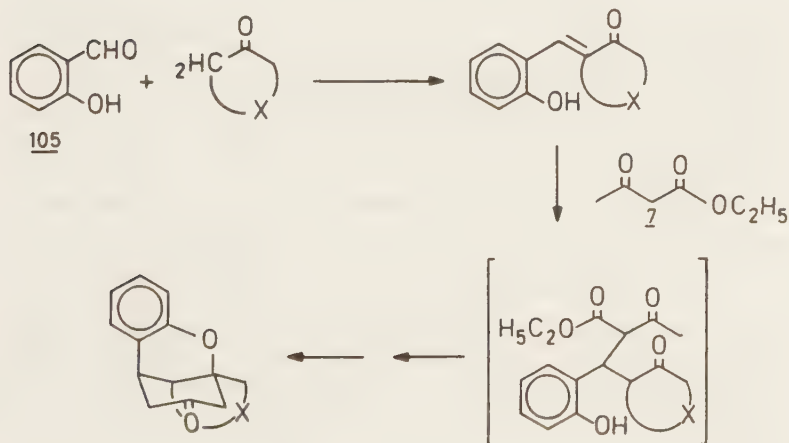
Die unter 8.3 beschriebenen Verbindungen 89, 90, 96 - 99 sowie 102 - 104 wurden pharmakologisch untersucht und waren teilweise stark analgetisch wirksam (siehe pharmakologischer Teil).

9. Darstellung anellierter Oxabenzomorphe, Syntheseplanung

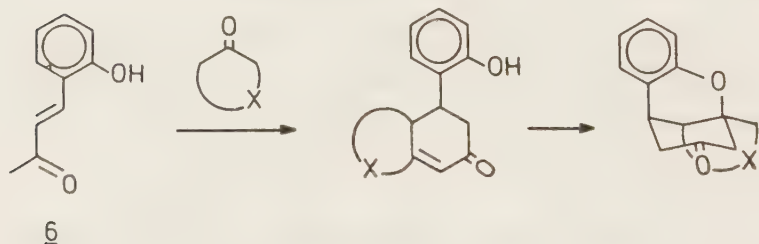
Beschreibung der geplanten Synthesewege:

Ich versuchte nun, das im Kap. 5 - 6 beschriebene Verfahren zur Darstellung von Oxabenzomorphanen zur Synthese carbo- bzw. heterocyclisch anellierter Oxabenzomorphe zu benutzen. Zwei Synthesewege wurden dazu erwogen:

A) Umsetzung von Salicylaldehyd (105) mit cyclischen Ketonen und anschließende Reaktion des gebildeten Enons mit Acetessigester wie vorher beschrieben.



B) Umsetzung des Enons 6 mit cyclischen Ketonen bzw. Ketonäquivalenten nach Art einer Mannich-Robinson-Anellierung⁴⁷⁾ mit anschließender Phenol-Enol-Addition.

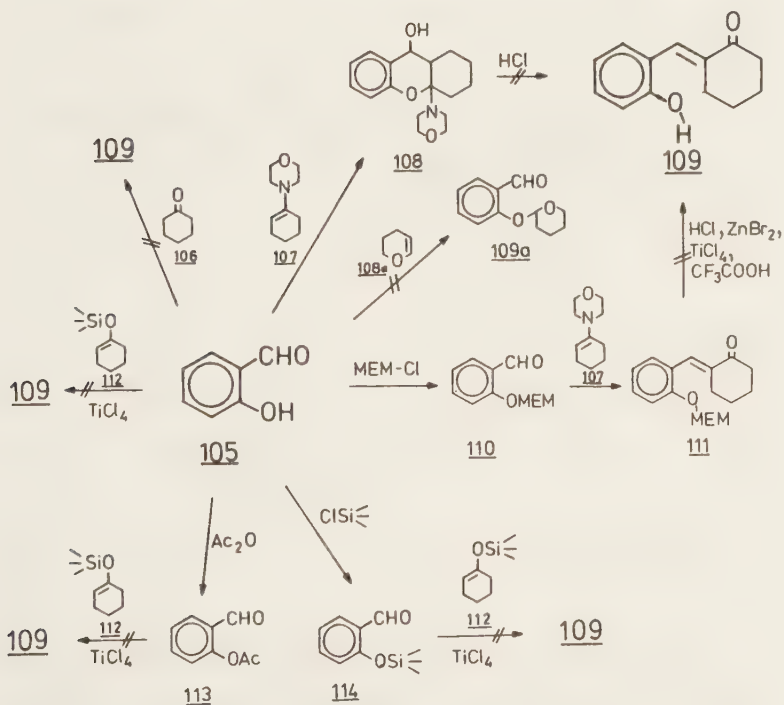


Syntheseweg A: (Durchführung mit Cyclohexanon)

Die Darstellung des (2-Hydroxyphenyl)-enons 109 gelang auch bei Veränderung der Reaktionsbedingungen nicht:

Während die direkte Aldolkondensation zwischen Salicylaldehyd 105 und Cyclohexanon 106 (NaOH, C₂H₅OH) lediglich zu harzartigen Verbindungen führte, erhielt ich bei der Umsetzung von 105 mit dem Morpholin-enamin 107⁴⁸⁾ das von L.A. Paquette⁴⁹⁾ beschriebene Xanthen 108, dessen N,O-Acetalgruppe sich nicht aufspalten ließ. Der mit MEM-Cl⁵⁰⁾ an der OH-Gruppe geschützte Aldehyd 110 ließ sich zwar in guten Ausbeuten mit dem Enamin 107 zu 111 kondensieren, die Schutzgruppe jedoch ließ sich nicht mehr abspalten. Deshalb setzte ich Dihydropyran als Schutzgruppenreagenz ein⁵¹⁾; dieses ließ sich jedoch unter den üblichen Bedingungen

nicht an 105 addieren. Der Versuch, den Silylenolether 112 ⁵²⁾ mit 105 bzw. mit dessen silylierten oder acetalisierten Derivaten 113 ⁵³⁾ bzw. 114 ⁵⁴⁾ unter TiCl_4 -Katalyse umzusetzen, mißlang ebenfalls.

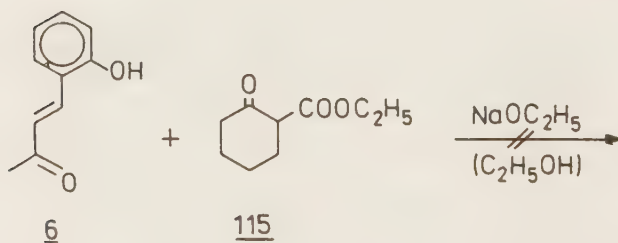


10. Umsetzung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen mit Cyclo- alkanonen

10.1 Cyclohexanon-Anellierung

Wegen der in Kapitel 9 beschriebenen Schwierigkeiten bei der Darstellung von 109 sollte Syntheseweg B eingeschlagen werden.

Ich versuchte zunächst, den Cyclohexanoncarbonsäureester 115 mit dem (2-Hydroxyphenyl)-enon 6 in Natriumethylat/Ethanol umzusetzen. Dabei ließ sich eine Reaktion nicht beobachten.



Dies ist vermutlich auf eine im Vergleich zu Keton-Anionen geringe Nucleophilie des mesomeriestabilisierten β -Keto-ester-Anions 115 zurückzuführen sowie auf den Donatoreffekt der OH-Gruppe in 6. Deshalb setzte ich das durch Natriumhydrid/DMSO erzeugte Anion des Cyclohexanons 106 mit dem Phenolation von 6 um und erhielt mit 22.4prozentiger Ausbeute ein kristallines Produkt, dessen Massenspektrum und

Elementaranalysen zur Summenformel $C_{16}H_{18}O_2$ passen und damit auf eine aus je einem Äquivalent 6 und 106 unter Wasserabspaltung entstandene Verbindung. Das IR-Spektrum mit der $-C=O$ -Valenzschwingung bei 1710 cm^{-1} (Abb. 24) spricht ebenso wie das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 25) (kein Signal im

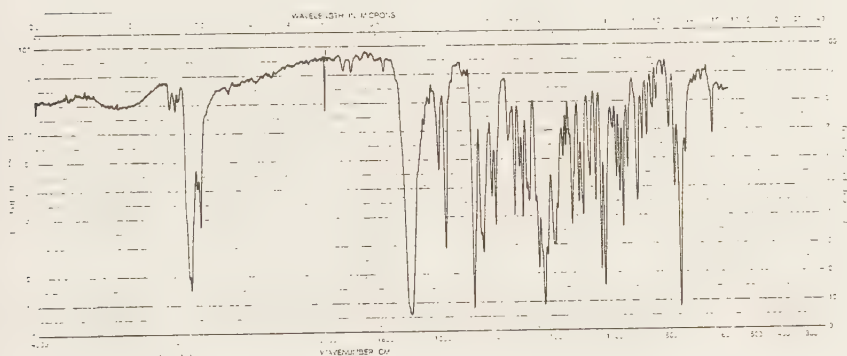
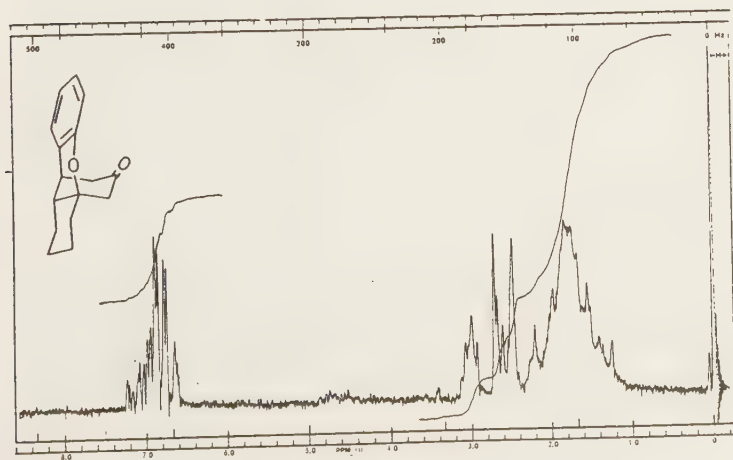
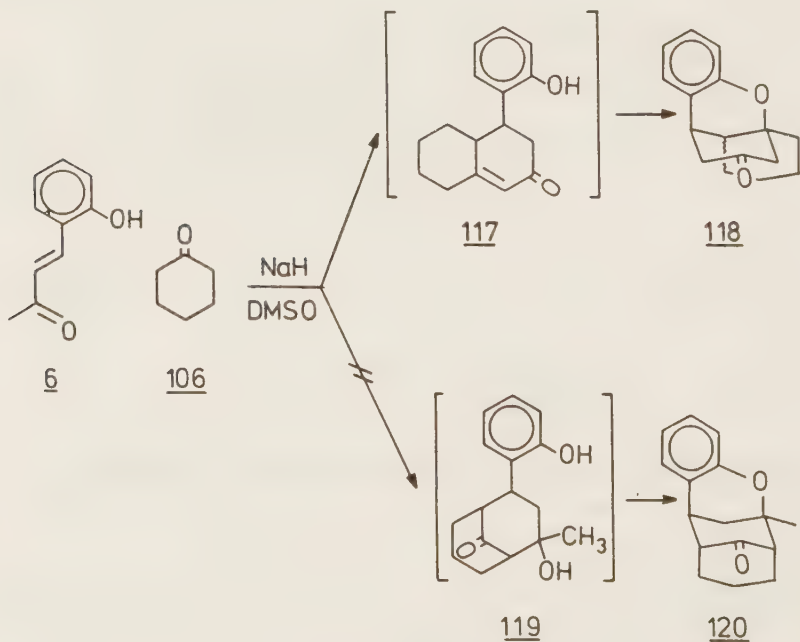


Abb. 24: IR-Spektrum von 118 (KBr)



Bereich für olefinische Protonen) für einen Phenol-Enon-Ringschluß und damit für ein anelliertes Oxabenzomorphan.

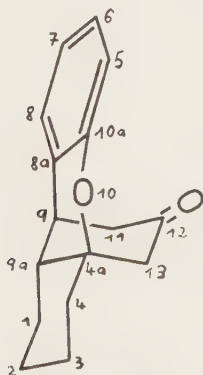
Andererseits wäre jedoch über das bicyclische Aldol 119 (keine Dehydratisierung zum Enol: Bredt-Regel) und anschließende nucleophile Substitution des Phenolats die Bildung des Isomers 120 denkbar.



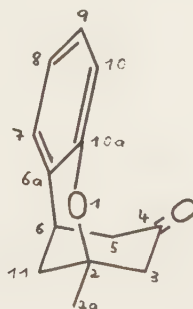
120 kann jedoch ausgeschlossen werden, da ein Signal für eine anguläre CH_3 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum (Singulett bei ca. 1.5 ppm) fehlt. Außerdem spricht die Integration im

Bereich von 2.4 - 2.7 ppm für vier -C=O-benachbarte Protonen und damit für 118; das Multipllett für das C9-Proton erscheint, dem C6-Signal im Spektrum des beschriebenen Methanobenzoxocinons entsprechend, bei $\delta = 3.0$ ppm.

Einen weiteren Strukturbeweis lieferten die ^{13}C -NMR-Daten von 118, die, wie Tabelle 5 zeigt, mit den Daten von 11 verglichen wurden.



118



11

C	δ [ppm]	C	δ [ppm]
1	25.6 (t)		
2	23.4 (t)		
3	27.1 (t)		
4	37.6 (t)	2a	28.8 (qa)
4a	79.8 (s)	2	76.6 (s)
10a	152.1 (s)	10a	152.5 (s)
5	116.6 (d)	10	116.6 (d)
6	128.3 (d)	9	128.3 (d)

Tab. 5: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten zu 118 und 11 (beide in CDCl_3)

Tab. 5: (Fortsetzung)

<u>118</u>		<u>11</u>	
C	δ [ppm]	C	δ [ppm]
7	120.3 (d)	8	120.4 (d)
8	128.3 (d)	7	128.4 (d)
8a	126.2 (s)	6a	123.9 (s)
9	37.6 (d)	6	32.8 (d)
9a	39.5 (d)	11	34.8 (t)
11	47.2 (t)	5	53.7 (t)
12	208.4 (s)	4	207.7 (s)
13	43.9 (t)	3	48.9 (t)

Die Spektrendaten lassen sich, wie Tabelle 5 zeigt, zwanglos zuordnen und stimmen, bei Berücksichtigung der zusätzlichen Substitution am C9a-Kohlenstoffatom, gut mit den Vergleichswerten überein.

Das zusätzliche Chiralitätszentrum (C9a) bedingt die Bildung von zwei diastereomeren Formen (wobei die Konfigurationen von C4a und C9 sich nicht verändern)*.

Bei der Zuordnung der Bezeichnungen "cis" bzw. "trans" kann man sowohl von der Verknüpfung der Ringe B und C im Xanthen-gerüst als auch von der Anordnung des Decalinanteils (C und D) ausgehen; ich habe mich für die zuletzt genannte entschieden (118 repräsentiert danach das cis-Isomer).

*) Anders ausgedrückt: Ein Konfigurationswechsel am C4a führt, bedingt durch die Propanobrücke, zum entsprechenden Wechsel am C9.



118



121

C4a	C9	C9a
S	R	S
R	S	R

C4a	C9	C9a
S	R	R
R	S	S

Die Anzahl der Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt, daß nur ein Isomer isoliert wurde (Tab. 5). Außerdem wird hier deutlich, daß die Signallagen der $-\text{C}=\text{O}$ -benachbarten C11- und C13-Atome gegenüber C5 und C3 zu 11 um 6.4 ppm bzw. 5.0 ppm zu höherem Feld verschoben sind. Dieser in ^{13}C -NMR-Spektroskopie typische γ -Effekt^{23a)} ist durch die Abschirmung eines axialständigen Substituenten in 3-Position zu erklären und spricht daher für das Vorliegen des cis-Isomers 118.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität der Umsetzung wurde das Rohprodukt nach Abtrennung der basischen Verunreinigungen mit Hilfe des HPLC-Verfahrens untersucht (Abb. 26):



Abb. 26:

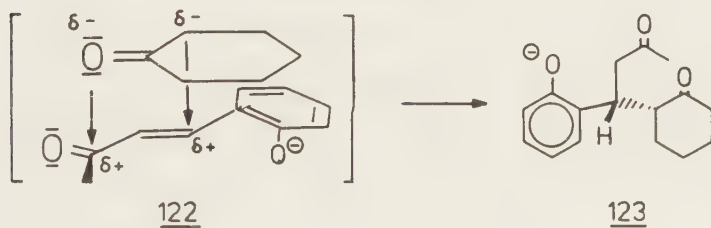
Liquidchromatogramm des Rohproduktes
mit 118 (Kieselgel, n-Hexan/Ethylace-
tat 7:3)

Das Chromatogramm zeigt zwei dicht beeinander liegende Peaks, wovon der für 118 repräsentative (RT = 5.39 min) sowohl nach UV- als auch nach RI-Detektion 87 % der Gesamtfläche ausmacht, was einem Diastereomerenüberschuß von 74 % entspricht.*

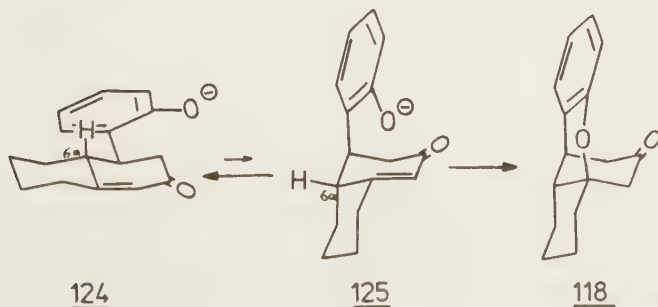
Für das bevorzugte Auftreten des cis-Isomers 118 scheinen mir zwei Erklärungsmöglichkeiten plausibel zu sein:

*) Zur Identifizierung des zweiten Peaks siehe Seite 98

a) Die durch Anziehung zwischen den elektrophilen und nucleophilen Zentren der Reaktionspartner erfolgte Stabilisierung des Übergangszustandes 122 hat eine stereoselektive Michaeladdition zu 123 zur Folge⁵⁵⁾. Diese führt ohne spätere Epimerisierung zu 118.



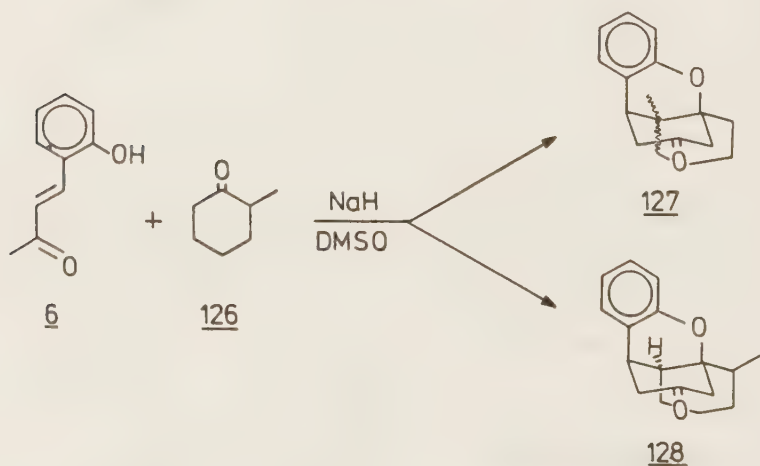
b) Es bildet sich zunächst (thermodynamisch kontrolliert) das quasi-trans-Octalon 124 mit äquatorial sitzendem Hydroxyphenyl-Substituenten (Epimerisierung am C6a). Die konformative Beweglichkeit von 124 läßt ein "Umklappen" des



Benzolrings in die axiale Position zu und das so entstandene quasi-cis-Isomer 125 wird durch Cyclisierung aus dem Gleichgewicht entfernt.

10.2 Umsetzung mit 2-Methylcyclohexanon

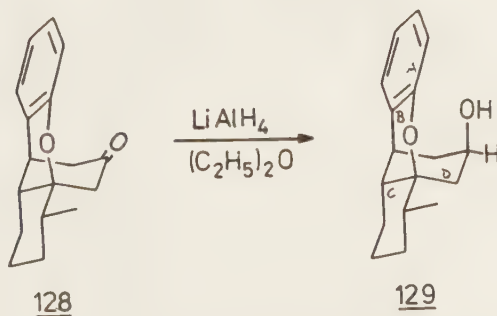
Die Reaktion verschiedener Enone mit 2-Methylcyclohexanon 126 erfolgt nach Literaturangaben ⁵⁶⁾ an der stärker verzweigten 2-Position. Demnach war bei der Umsetzung von 6 mit 126 das Propanoxanthenon 127 zu erwarten.



Tatsächlich konnte ich mit 31.2prozentiger Ausbeute eine kristalline Verbindung isolieren, deren CHN-Analysen, IR- und Massenspektren zur Formel 127 passen. Die Aufspaltung

des CH_3 -Signals im ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) zum Dublett (1.02, d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) spricht dagegen für eine Reaktion in 6-Position von 126 und damit für Formel 128, dessen cis-Konfiguration, wie bei 118, im ^{13}C -NMR-Spektrum durch die hochfeldverschobenen Triplets für die $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ -Anordnung (42.6 ppm für C13 und 44.4 ppm für C11) erkennbar wird.

Der Diastereomerenüberschuß beträgt - der HPLC-Analyse des ungereinigten Produktes zufolge - 100 % (siehe experimentellen Teil). Die vorgeschlagene Struktur wurde schließlich durch eine Röntgenstrukturanalyse des aus 128 mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen Alkohols 129 bewiesen (Abb. 27).



Danach handelt es sich bei dem Reaktionsprodukt um das C/D-cis-verknüpfte 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propanoxanthen-12-(a)-ol. Der Pyranring hat Envelopeform,

Nicht in der Zeichnung
enthaltene $\parallel$ und $\angle$

$$4a \parallel 13 = 1.55$$

$$10 \parallel 11 = 1.56$$

$$4a \parallel 10a = 1.45$$

$$12 \angle_{13}^{11} = 113.3$$

$$12 \angle_{13}^{15} = 111.5$$

$$12 \angle_{11}^{15} = 111.8$$

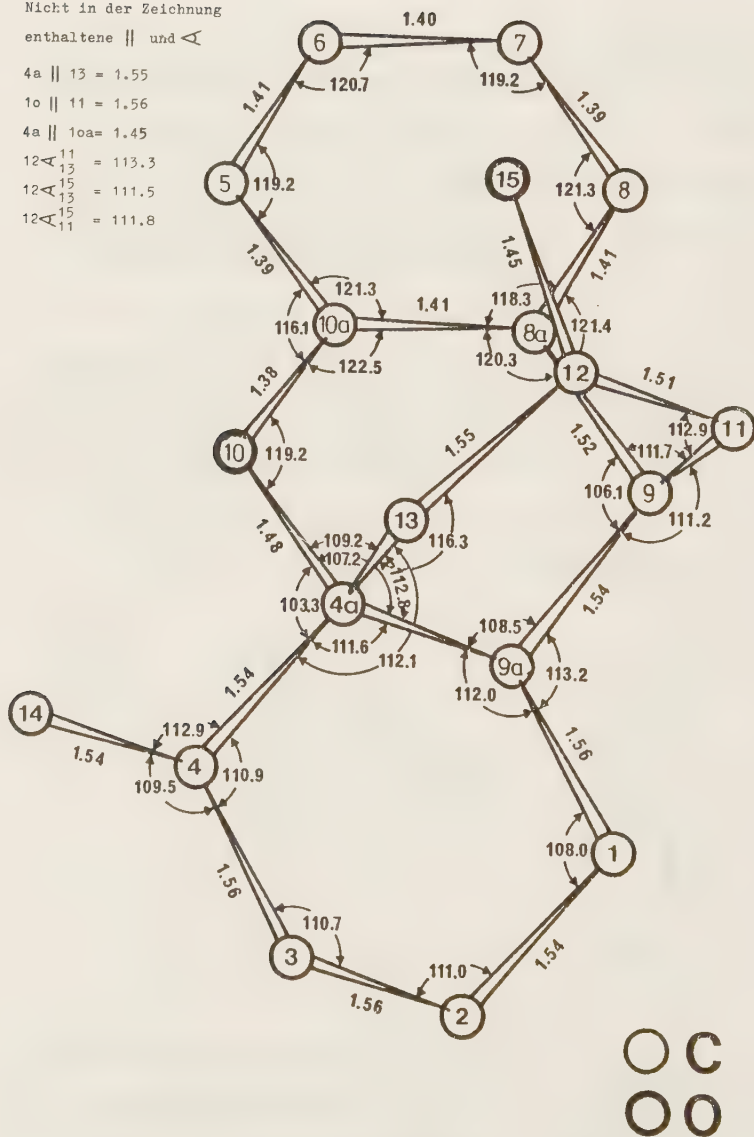
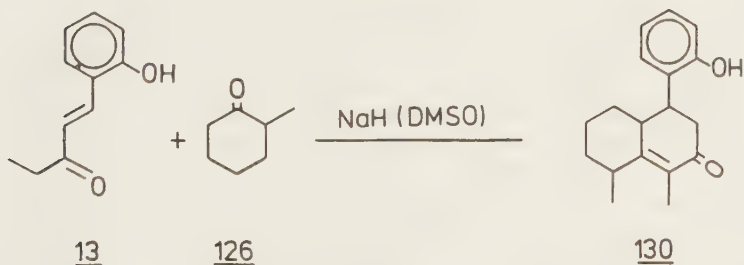


Abb. 27: Molekülstruktur von 129

wobei C4a, C10 und C9 in einer mit dem Aromaten gemeinsamen Ringebene angeordnet sind. Ring C besitzt eine leicht gewistete Sesselkonformation und ist am C4-Atom äquatorial methylsubstituiert. Ring D ist im 90°-Winkel mit B verknüpft, in 12-Position sitzt eine OH-Gruppe. Alle Bindungswinkel liegen im erwarteten Bereich. Das Molekül gehört zur Raumgruppe Pbc_a.

Die Reaktion des Enons 13 mit 126 erfolgte ebenfalls an der weniger verzweigten 6-Position, jedoch fand ein Phenol-Enon-Ringschluß zum Propanoxanthenon nicht statt. Ich erhielt deshalb das Octalon 130, dessen ¹H-NMR-Spektrum charakteristische Signale für die beiden CH₃-Gruppen zeigt (δ = 1.2, d, J=8Hz, 3H und δ = 1.9, s, 3H).



Das Ausbleiben der Phenol-Enon-Addition ist durch eine Erhöhung der Elektronendichte in 3-Position von Enonsystemen durch Substitution in 2-Stellung zu erklären (Hochfeldshift des ¹³C-NMR-Signals für das β -C-Atom von ca. 10 ppm nach Literaturangaben^{23b}).

Schließlich wurden noch Untersuchungen zur Regioselektivität der Mannich-Robinson-Anellierung mit 2-Methylcyclohexanon durchgeführt.

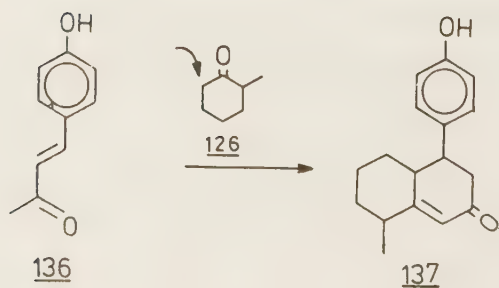
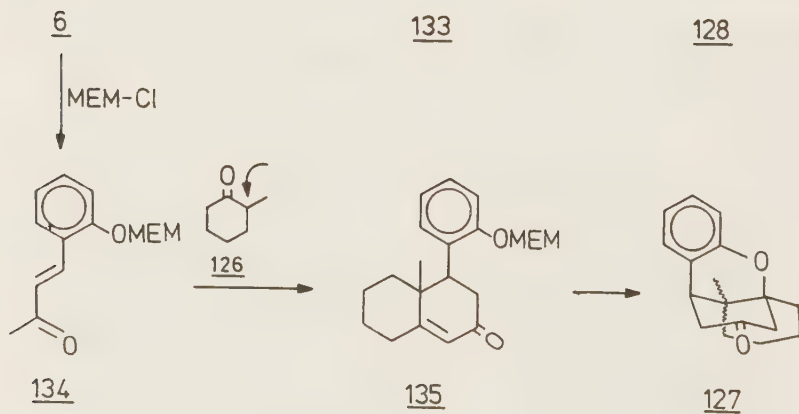
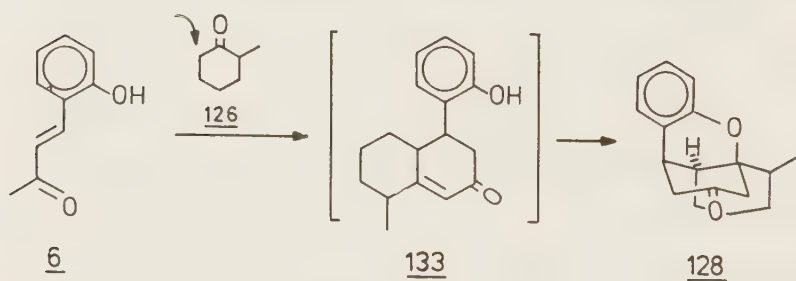
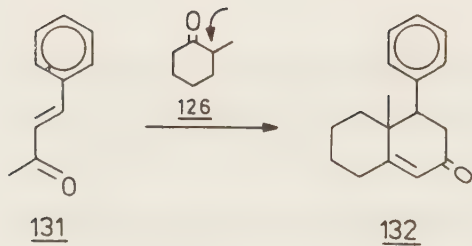
Da nach Literaturangaben⁵⁷⁾ auch die Reaktion von Benzylidenacetone 131 mit 126 unter identischen Bedingungen (NaH/DMSO) vorwiegend an der (verzweigteren) 2-Position stattfindet, muß die veränderte Stereoselektivität - der Angriff in 6-Stellung - in einer Chelatisierung oder dem elektronischen Effekt der phenolischen OH-Gruppe begründet sein. Die Einführung einer Phenolschutzgruppe sollte die Mesomeriestabilisierung des Hydroxybenzylidenacetons als phenylogvinylloge Carbonsäure einschränken und somit die Nucleophilie des Enons erhöhen. Ich synthetisierte deshalb das MEM-geschützte Enon 134 aus 6 und MEM-Cl unter Zusatz von Ethyldiisopropylamin (Ausb. 90.4 %) ⁵⁰⁾, das ich mit 2-Methylcyclohexanon 126 in das Mannich-Robinson-Produkt 135 überführte; dieses lag als cis-trans-Gemisch vor. Das ¹H-NMR-Spektrum zu 135 bewies mit zwei Singulett für anguläre CH₃-Gruppen (δ = 1.2 und 1.35 ppm, zusammen 3H) eindeutig, daß die Reaktion an der (verzweigteren) 2-Position stattgefunden hatte.

Das Octalongemisch 135 sollte nun durch Abspaltung der Schutzgruppe und Phenol-Enol-Addition in das Propanoxanthenderivat 127 (mit Methylsubstitution in 9a-Stellung) übergeführt werden. Bei Verwendung der in der Literatur^{50,58)} an-

gegebenen Spaltungsreagenzien (ZnBr_2 , TiCl_4 , F_3CCOOH) ließ sich der Ether nicht spalten. Die Umsetzung gelang dagegen bei der Verwendung von conc. Salzsäure/Tetrahydrofuran.

Unter diesen Bedingungen fand gleichzeitig der Ringschluß zum Tetracyclus 127 statt, der - der erhöhten Signalanzahl im ^{13}C -NMR-Spektrum entsprechend - als cis/trans-Gemisch vorlag. Die Verteilung der Isomeren konnte durch das Flächenverhältnis der Singulett für die angulären Methylgruppen im ^1H -NMR-Spektrum ($\delta = 1.1$ ppm, 1H und 1.45 ppm, 2H) bestimmt werden (de = 33 %). Es bleibt jedoch unklar, welches der beiden Isomeren, die nicht getrennt werden konnten (auch nicht mit Hilfe des HPLC-Verfahrens), im Überschuß vorlag.

Um eine Regiokontrolle durch Chelatisierung auszuschließen, untersuchte ich die Reaktion des (4-Hydroxyphenyl)-enons 136⁵⁹⁾, das ähnliche elektronische Eigenschaften besitzt wie das ortho-Isomer 6. Der Angriff sollte auch hier an der weniger verzweigten 6-Position von 126 erfolgen und so zum Mannich-Robinson-Produkt 137 führen. Tatsächlich erhielt ich bei der Reaktion ein Octalon-Isomerengemisch, dessen CH_3 -Dubletts im ^1H -NMR-Spektrum ($J = 6\text{Hz}$) gegen eine anguläre Methylgruppierung und damit für die erwartete Reaktion in 6-Position von 126 sprechen.

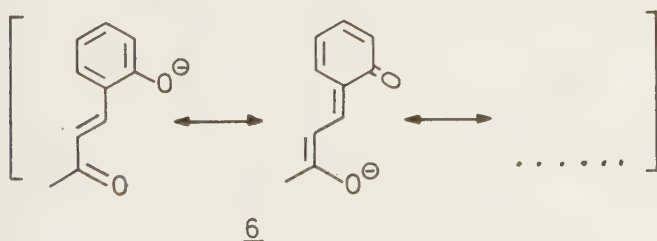


Die Ergebnisse können so zusammengefaßt werden:

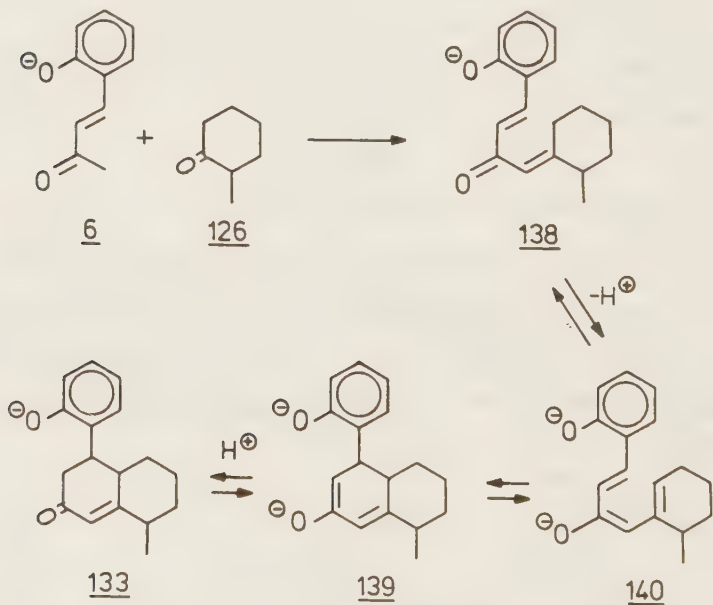
- a) Die Reaktion von Enonen mit 2-Methylcyclohexanon 126 findet nach Literaturangaben vorwiegend an der verzweigten 2-Position von 126 statt; dies trifft auch für die Reaktion mit Benzylidenaceton 131 zu.
- b) 2- oder 4-OH-substituierte Phenyl-enone (6 bzw. 136) reagieren dagegen mit der weniger verzweigten 6-Position von 126.
- c) 2-MEM-O-substituierte Phenylenone 134 setzen sich wiederum mit 126 in 2-Stellung um.

Ich schlage deshalb folgende Erklärung vor:

2- bzw. 4-Hydroxyphenyl-enone reagieren mit cyclischen Ketonen nicht nach Mannich-Robinson-Anellierungs-Art, da das unter alkalischen Bedingungen "weiche" Nucleophil als phenyllog-vinyloges Carboxylation für eine Michaeladdition zu wenig reaktiv ist.



Stattdessen findet ein bereits von C. Scanio^{56c)} für ähnliche Reaktionen vorgeschlagener Reaktionsmechanismus statt. Dabei erfolgt zunächst eine Aldol-Kondensation von 6 (bzw. 136) und 126 zum Dienon 138, der - über das Trienolat 139 - eine electrocyclische Reaktion zum Octalon 133 folgt. Diese verläuft aus sterischen Gründen über die weniger verzweigte 6-Position des Methylcyclohexanon-Anteils.

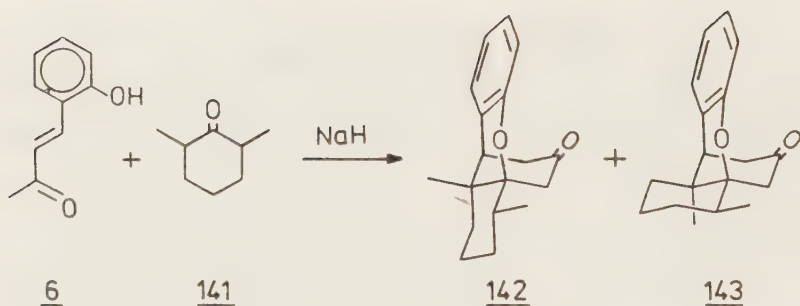


10.3 Umsetzung mit 2,6-Dimethylcyclohexanon

Bei der Darstellung der Propanoxanthenone 118 bzw. 128 erhielt ich mit hoher Diastereoselektivität (de = 74 bzw. 100 %) die C/D-cis-Isomeren. Nach den in Kap. 10.1 entwickelten Vorstellungen sollte dies bei 9a-methylsubstituierten Octalonen nicht möglich sein, da diese nicht epimerisieren können. Tatsächlich erhielt ich bei der Synthese von 127 (Kap.10.2) nur einen geringen Diastereomerenüberschuß (de = 33 %).

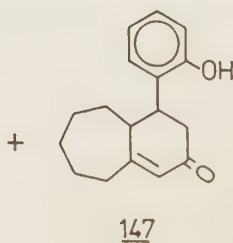
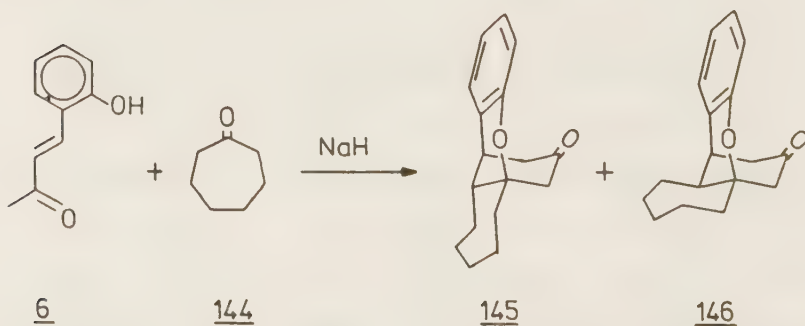
Auch bei der Umsetzung des Dimethylcyclohexanons 141 sollte ein Propanoxanthengemisch mit einer Methylgruppe in 9a-Position entstehen. Die Reaktion lief sehr langsam ab und ich erhielt in schlechten Ausbeuten ein Gemisch der Diastereomeren 142 und 143, dessen ^1H -NMR-Spektrum durch den Vergleich der beiden Singulets für die anguläre Methylgruppe ein Isomerenverhältnis von 2:1 anzeigt und damit eine im Vergleich zur Reaktion von 6 mit 106 oder 126 geringere Stereoselektivität (de = 33 %). Diese ist auf die Michael-Addition zurückzuführen, da Epimerisierung am C6 der Octalon-Zwischenstufe nicht möglich ist.

Für das Vorliegen zweier isomerer Oxabenzomorphone sprechen auch Anzahl und Verschiebung der Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum von 142 und 143. Diese konnten weder getrennt werden (auch nicht mit Hilfe des HPLC-Verfahrens) noch konnte ermittelt werden, welches Isomer im Überschuß vorlag.



10.4 Umsetzung mit Cycloheptanon

Die Reaktion von 6 mit dem Cycloheptanon 144 führte zu drei Produkten, die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten. Es gelang mir dabei erstmals neben dem C/D-cis-verknüpften Oxabenzomorphan 145 ein C/D-trans-Isomer, nämlich 146, zu isolieren.

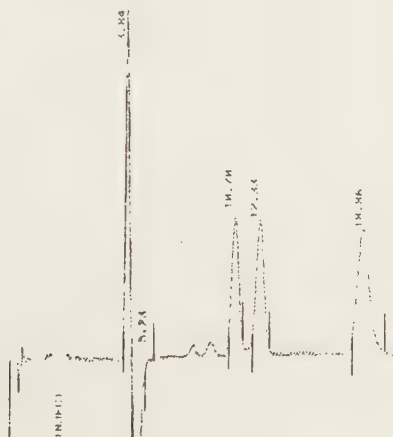


Beim Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungswerte für die $-\text{C}=\text{O}$ -benachbarten Kohlenstoffatome in 11, 145 und 146 wird deutlich, daß 146 nicht den für die cis-Isomere typischen γ -Effekt zeigt (Tab. 6).

	<u>11</u>	<u>145</u>	<u>146</u>
C 11 bzw. C 5	53.7	50.5	54.7
C 13 bzw. C 3	48.9	43.7	50.3

Tab. 6: Vergleich von ^{13}C -NMR-Verschiebungswerten

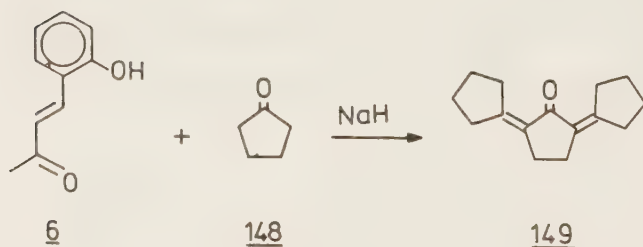
Beim Aufarbeiten erhielt ich 145 und 146 in gleichen Mengen. Diese Verteilung konnte durch ein Liquid-Chromatogramm (HPLC) des ungereinigten Reaktionsgemisches bestätigt werden (Abb. 28). Ein Vergleich der Peakflächen ergab ein Isomerenverhältnis von 145 (RT = 10.70 min) - 146 (RT = 12.33 min) = 46:54.



Zusätzlich konnte das Mannich-Robinson-Enon 147 isoliert werden (Peak bei RT = 18.86 min in Abb. 28), dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Singulett für ein olefinisches Proton bei $\delta = 6.2$ ppm), IR-Spektrum (Streckschwingungen bei 3090 cm^{-1} für das Phenol, sowie bei 1640 und 1600 cm^{-1} für das Enon), Massenspektrum und Elementaranalysen für die angegebene Hydroxyphenyl-bicyclo[5.4.0]hendecenon-Struktur sprechen.

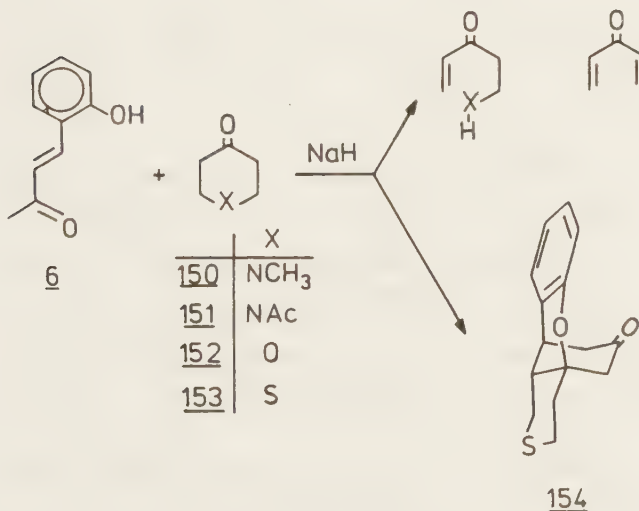
10.5 Umsetzung mit Cyclopentanon

Bei der Umsetzung von 6 mit dem Cyclopentanon 148 war lediglich eine Trimerisierung zu 149⁶⁰⁾ zu beobachten.



11. Umsetzung von Salicylidenaceton mit 4-Aza-, Oxa- oder Thiacyclohexanon

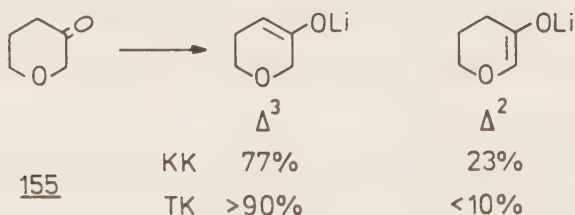
Die Reaktion von 6 mit den Piperidin- Tetrahydropyran- bzw. -thiopyran-Derivaten 150, 151, 152⁶¹⁾ oder 153⁶²⁾ zu heterocyclisch anellierten Oxabenzomorphanen gelang nur im Fall des Tetrahydro-thiopyranons 153 (Ausbeute 3 % !), da vermutlich durch die basisch katalysierte Ablösung des α -Protons eine Retro-Michael-Reaktion eingeleitet und damit das Reagenz zerstört wird.



Das Thiopyrano-anellierte Oxabenzomorphan 154 liegt den Signallagen des ¹³C-NMR-Spektrums zufolge ausschließlich in der C/D-cis-Konfiguration vor (44.6 ppm (t) für C11, 46.6 ppm (t) für C13).

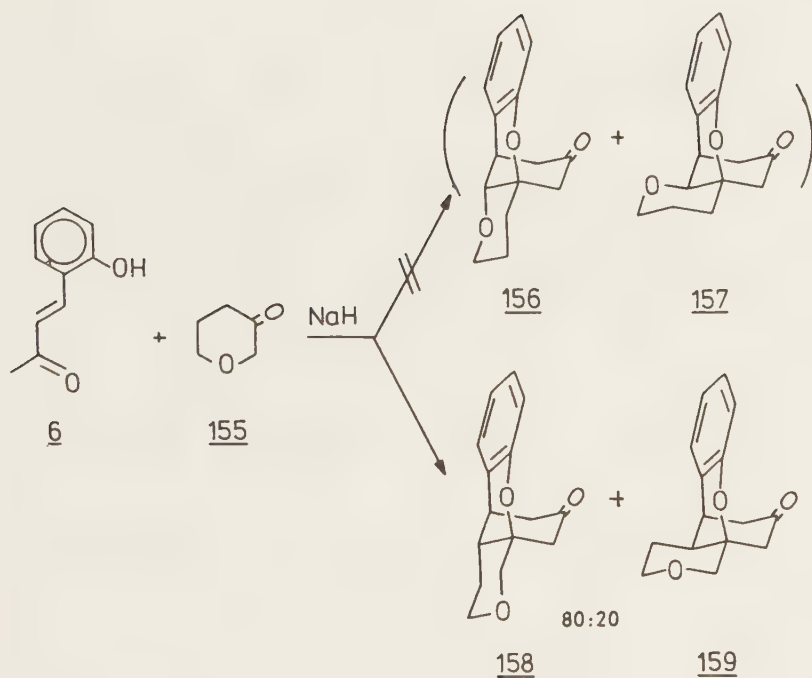
12. Umsetzung von Salicylidenaceton mit Tetrahydro-3-pyranon

Untersuchungen von Eiden und Wanner zufolge⁶³⁾ läßt sich aus dem Tetrahydro-3-pyranon 155, vor allem unter thermodynamischer Kontrolle, regioselektiv das Δ^3 Lithioenolat darstellen, da der Ethersauerstoff beim Δ^2 -Isomer destabilisierend wirkt.



Deshalb erwartete ich auch bei der Umsetzung des nach Gore⁶⁴⁾ dargestellten Tetrahydro-3-pyranons 155 mit 6 (NaH/DMSO) ein (3,4-b)-pyranoanelliertes Oxabenzomorphanderivat. Tatsächlich ließen sich zwei Verbindungen im Verhältnis 8:2 isolieren, deren Spektren- und Analysendaten zur Struktur der beiden Diastereomeren 158 und 159 passen.

Besonders aussagekräftig waren die ¹³C-NMR-Spektren, deren Signalaufspaltungen im off resonance-Spektrum in beiden Fällen für eine -CH₂-O-CH₂-Gruppierung und damit für die erwartete (3,4-b)-Anellierung sprechen. Das im Überschuß entstandene Isomer 158 (de = 60 %) zeigt außerdem den bereits diskutierten Hochfeldshift für die C11 und C13-Signale und damit C/D-cis-Verknüpfung. Die Daten sind in Tab. 7 zusammengefaßt.



C	<u>158</u> δ [ppm]	<u>159</u> δ [ppm]
1	26.6 (t)	26.0 (t)
2	68.0 (t)	67.1 (t)
4	74.2 (t)	73.7 (t)
4a	76.0 (s)	74.3 (t)
10a	151.5 (s)	151.2 (s)
5	116.7 (d)	116.6 (d)
6	128.5 (d)	128.4 (d)
7	120.9 (d)	121.0 (d)

Tab. 7: ^{13}C -NMR-Daten von 158 und 159

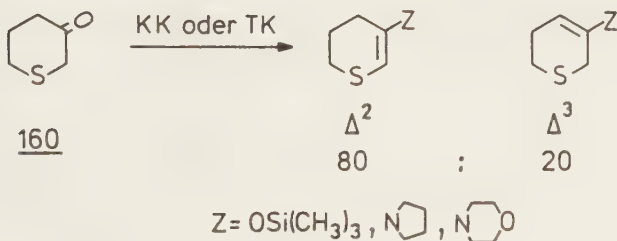
Fortsetzung Tab. 7:

C	<u>158</u>	<u>159</u>
	δ [ppm]	δ [ppm]
8	128.6 (d)	128.9 (d)
8a	125.9 (s)	121.6 (s)
9	36.5 (d)	36.8 (d)
9a	37.5 (d)	38.0 (d)
11	43.5 (t)	48.9 (t)
12	207.8 (s)	206.2 (s)
13	46.4 (t)	50.6 (t)

Die Regioisomeren 156 und 157 konnten nicht nachgewiesen werden.

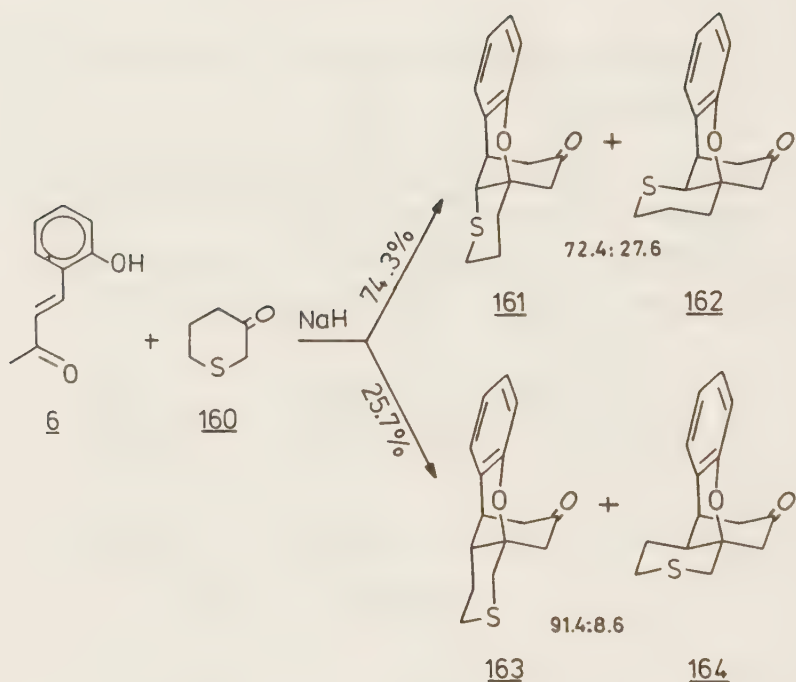
13. Umsetzung von Salicylidenaceton mit Tetrahydro-3-thiopyranon

Anders als beim Pyranon 155 konnte bei der Umsetzung des thiaanalogen Ketons 160 unter Bildung eines Enamins bzw. Silylenolethers jeweils vorwiegend das Isomer mit der Doppelbindung in Δ^2 -Position nachgewiesen werden ⁶⁵).



Deshalb waren bei der Reaktion von 6 mit 160 ⁶⁶⁾ unter den beschriebenen Bedingungen (NaH/DMSO) vorwiegend die [3,2-b]-anellierten Isomere 161 und 162 zu erwarten.

Beim Aufarbeiten erhielt ich ein Produktgemisch, dessen Auftrennung (säulenchromatographisch oder mit dem Chromatotron) den IR-, Massen- und NMR-Spektren sowie Elementaranalysen zufolge zu vier isomeren Thiopyran-anellierten Oxabenzomorphanen führte. Die beiden cis-Isomere 161 und 163 entstanden im Überschuß (siehe Formelbild); sie ließen sich mit Hilfe der Hochfeldverschiebung der C11 und C13-Signale im ¹³C-NMR-Spektrum von den trans-verknüpften



Nebenprodukten unterscheiden (Referenzdaten für 2-Thia-dekalin siehe Lit. ^{23b}), wie Tabelle 8 zeigt:

	<u>161</u>	<u>163</u>	<u>162</u>	<u>164</u>
C 11	44.6	43.6	50.4	50.7
C 13	46.6	46.8	54.2	53.8

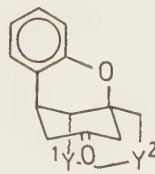
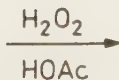
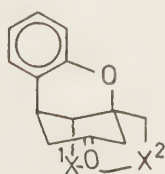
Tab. 8: Vergleich von ¹³C-NMR-Daten Thiopyran-anellierter Oxabenzomorphane

Die Position des Schwefelatoms ließ sich anhand einer Tieffeldverschiebung des H6-Signals in den ^1H -NMR-Spektren von 161 und 162 im Vergleich zu 163 und 164 festlegen, die durch Schwefel als β -ständigen Akzeptor zu erklären ist und nur bei [3,2-b]-Anellierung auftreten kann (siehe Tab. 9). Dieser Effekt tritt verstärkt bei den Sulfonen 165 und 166 auf, die sich durch Oxidation von 161 bzw. 162 mit Wasserstoffperoxid/Eisessig darstellen ließen. 163 konnte auf die gleiche Art zu 167 umgesetzt werden.

	<u>118</u>	<u>128</u>	<u>161</u>	<u>163</u>	<u>162</u>	<u>164</u>	<u>165</u>	<u>166</u>
δ H6 [ppm]	3.0	3.05	3.25	3.0	3.18	3.0	4.1	3.88

Tab. 9: Vergleich der δ -Werte von H6 in anellierten Oxabenzomorphanen

Die Zuordnung konnte durch das ^{13}C -NMR-Spektrum von 166 das im off resonance eine $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}$ -Gruppierung zeigt (51.8 (t), 57.8 (d)), untermauert werden.



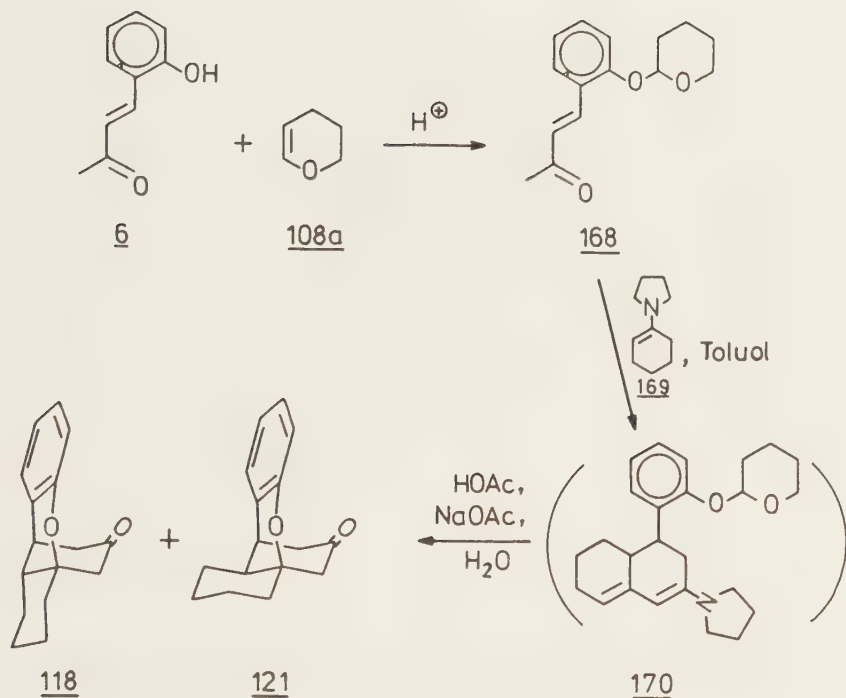
	X ¹	X ²
<u>161</u>	S	H (cis)
<u>162</u>	S	H (trans)
<u>163</u>	H	S (cis)

	Y ¹	Y ²
<u>165</u>	SO ₂	H (cis)
<u>166</u>	SO ₂	H (trans)
<u>167</u>	H	SO ₂ (cis)

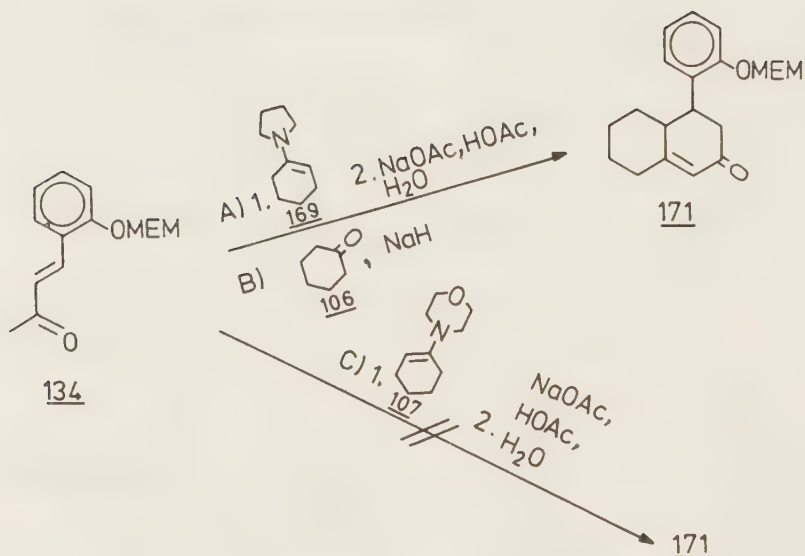
14. Umsetzung von 134 bzw. 168 mit Enaminen

Die Reaktion von Enaminen mit Enonen ist als eine - häufig regioselektiv verlaufende - Variante der Mannich-Robinson-Anellierung bekannt^{48,56a,b)}. Ich habe versucht, diese Methode zur Darstellung anellierter Oxabenzomorphane zu verwenden. Um eine Säure-Base-Reaktion zwischen dem (2-Hydroxyphenyl)-enon 6 und dem jeweiligen Enamin zu vermeiden, führte ich 6 mit dem Dihydropyran 108a in das (möglicherweise leicht) hydrolysierbare Tetrahydropyranyl-acetal 168 über⁵¹⁾. Die Reaktion führte in guten Ausbeuten zu 168, einem farblosen Öl, das sich sehr schnell an der Luft oder bei höheren Temperaturen zersetzte (schonende Destillation im Kugelrohr bei $p = 0.01$ mbar).

Nach einer von G. Stork beschriebenen Methode⁴⁸⁾ wurde 168 mit dem Pyrrolidin-enamin 169 24 h in Toluol erhitzt und unter Zusatz eines Natriumacetat/Essigsäure-Puffers weitere 4 h erhitzt. Bei der Aufarbeitung erhielt ich ein Gemisch aus dem bereits in Kap. 10.1 beschriebenen C/D-cis-Propanoxanthenderivat 118 und dem trans-Isomer 121 mit den dafür charakteristischen Verschiebungen der C11 und C13-Signale ($\delta = 50.5$ für C11 bzw. $\delta = 53.9$ für C13) im ^{13}C -NMR-Spektrum. Unter Einwirkung des schwach sauren Puffers konnte offensichtlich in 170 neben der Enaminfunktion gleichzeitig das Acetal hydrolysiert werden und so die Phenol-Enol-Addition unter Bildung von 118 und 121 erfolgen.



Da sich veränderte Reaktionsbedingungen auf die Isomerenverteilung ausgewirkt hatten, setzte ich, um selektiv-trans-anellierte Oxabenzomorphane zu gewinnen, statt 168 das (bereits in Kap. 10.2 beschriebene) MEM-geschützte Enon 134 mit dem Morpholinenamin 107 bzw. dem Pyrrolidinenamin 169 um. Dabei war nur beim nucleophileren Pyrrolidinenamin 169 ⁶⁷⁾ eine Reaktion zu beobachten; diese führte zum Octalon 171.



Typisch für **171** sind neben den IR-Valenzschwingungen für α,β -ungesättigte Ketone bei 1670 und 1610 cm^{-1} im ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett für ein olefinisches Proton (6.0, s, 1H) und das Signalmuster für die MEM-Gruppe (3.4, s, 3H; 3.5 - 4.0, m, 4H und 5.4, s, 2H). Das Spektrum erlaubt aber aufgrund von Signalüberlagerungen keine Aussagen zur Stereochemie. Im ^{13}C -NMR-Spektrum allerdings wird deutlich, daß nur eine isomere Form entsteht.

171 konnte auch aus **134** mit Cyclohexanon (**106**) (NaH/DMSO) dargestellt werden.

Ich versuchte nun die Schutzgruppe von 171 wieder abzuspalten und das so entstandene Enon durch Phenol-Enon-Ringschluß in die Propanoxanthenform überzuführen. Bei Verwendung von konz. Salzsäure/Tetrahydrofuran (siehe Kap. 10.2) war im Dünnschichtchromatogramm eine Umsetzung zu verfolgen. Danach bildete sich bereits nach 15 min das C/D-cis-Propanoxanthenon 118. Nach 12 Stunden jedoch war 118 ($R_f = 0.49$) nicht mehr zu erkennen und stattdessen ein neuer Fleck ($R_f = 0.40$) zu beobachten (Abb. 29).

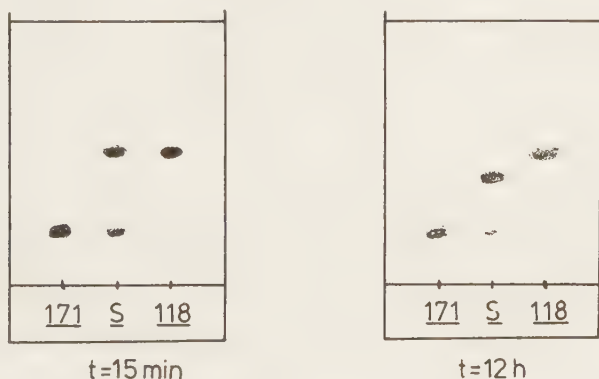
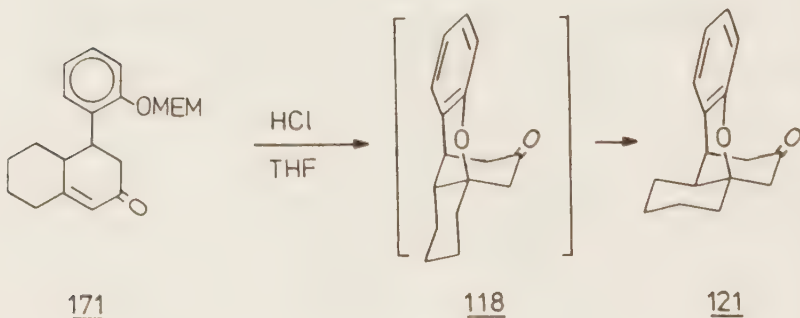


Abb. 29: Vergleich des Umsetzungsproduktes (S) mit 171 bzw. 118 im DC (LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2)

Bei dem über die Zwischenstufe 118 entstandenen Produkt handelt es sich um das C/D-trans-verknüpfte Propanoxanthenon 121. Dies beweisen Spektren- und Analysendaten. Die Umsetzung verlief stereoselektiv; die Ausbeute betrug 87.8 %.

Mit Hilfe des Liquid-Chromatogramms (HPLC) konnte bewiesen werden, daß 121 mit dem bei der Darstellung des cis-Isomers 118 erhaltenen Nebenprodukt (RT = 6.11 min) identisch ist (siehe Kap. 10.1).

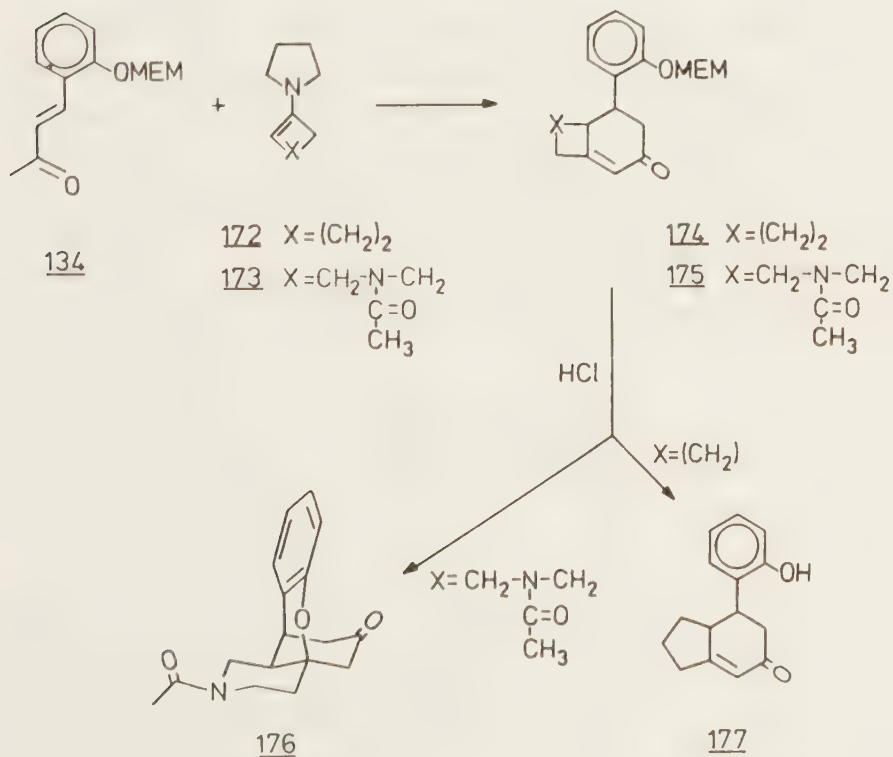


Ich versuchte nun, unter den gleichen Bedingungen (1. Toluol, 2. Essigsäure / Na-acetat-Puffer, 3. konz. Salzsäure / THF) aus dem MEM-geschützten Enon 134 und den Enaminen 172⁴⁸⁾ bzw. 173^{*)} die Cyclopentan- bzw. Piperidin-anellierten Oxabenzomorphone darzustellen, die unter Na-hydrid Katalyse nicht zugänglich waren. Dabei konnte ich die Mannich-Robinson-Produkte 174 bzw. 175 in guten Ausbeuten erhalten. Jedoch ließ sich lediglich das Isochinolinderivat 175 unter Abspaltung der Schutzgruppe cyclisieren und ich erhielt

*) Das bisher noch nicht beschriebene Enamin 173 konnte aus N-Acetyl-4-piperidon und Pyrrolidin am Wasserabscheider in guten Ausbeuten dargestellt werden (siehe experimentellen Teil).

ein Piperidin-anneliertes Oxabenzomorphan. Bei dieser Reaktion bildete sich diastereoselektiv das C/D-trans-Isomer 176, wie die C11 bzw. C13-Verschiebungswerte im ^{13}C -NMR-Spektrum beweisen ($\delta = 50.3$ ppm für C11 bzw. 53.1 ppm für C13).

Die Cyclisierung des Indanons 174 gelang nicht; ich konnte nur das (2-Hydroxyphenyl)-substituierte Derivat 177 isolieren.

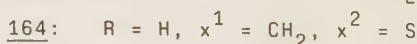
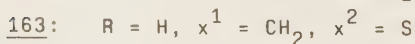
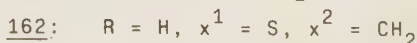
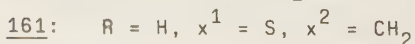
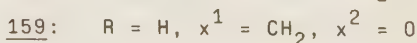
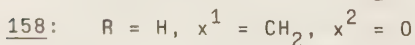
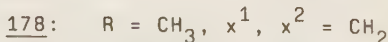
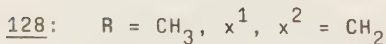
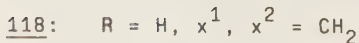
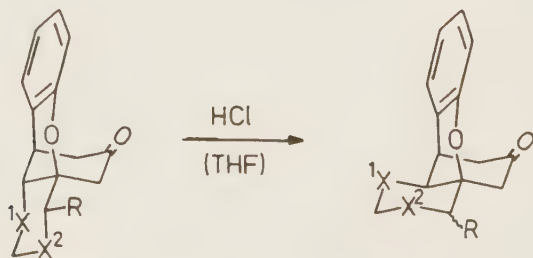


15. Epimerisierung in saurer bzw. alkalischer Lösung

15.1 Isomerisierung in saurer Lösung

Bei der Darstellung des C/D-trans-verknüpften Propanoxanthenons 121 aus dem Mannich-Robinson-Produkt 134 konnte ich dünnschichtchromatographisch die Bildung des C/D-cis-Isomers 118 als Zwischenstufe beobachten (siehe Kap. 14).

Demnach sollte die Synthese trans-verknüpfter anellierter Oxabenzomorphone durch Isomerisierung der cis-Derivate unter gleichen Bedingungen (konz. Salzsäure/Tetrahydrofuran) möglich sein. Tatsächlich gelang es mir, die cis-Isomere 118, 128, 158, 161 sowie 163 durch Salzsäurezugabe in die trans-Isomere 121, 178, 159, 162 und 164 (Ausb. 65 - 89%) umzulagern.



Die Diastereomerenüberschüsse ließen sich mit Hilfe des HPLC-Verfahrens bestimmen (siehe Tab. 10).

Edukt	Produkt	de(Produkt)
<u>118</u>	<u>121</u>	89.8 %
<u>128</u>	<u>178</u>	68.8 %
<u>158</u>	<u>159</u>	82.8 %
<u>161</u>	<u>162</u>	62.4 %
<u>163</u>	<u>164</u>	51.4 %

Tab. 10: Diastereomerenüberschüsse (de) bei der Isomerisierung der cis-Derivate in saurer Lösung

Abb. 30 zeigt ein Liquid-Chromatogramm des bei der Isomerisierung des Thiopyran-anellierten Oxabenzomorphans 163 zum trans-verknüpften 164 erhaltenen Substanzgemisches (Reaktionszeit: 4 d).

Die Konfiguration des C4-Atoms im 4-Methyl-propanoxanthenon 178 konnte mit den üblichen spektroskopischen Methoden nicht geklärt werden.

Bei den 9a-methylsubstituierten Derivaten 142 und 143 bzw. 127 war erwartungsgemäß eine Verschiebung der Isomerenverhältnisse nicht möglich. Ebenso wenig ließ sich das C/D-cis-Propanoxanthenol 129 isomerisieren.

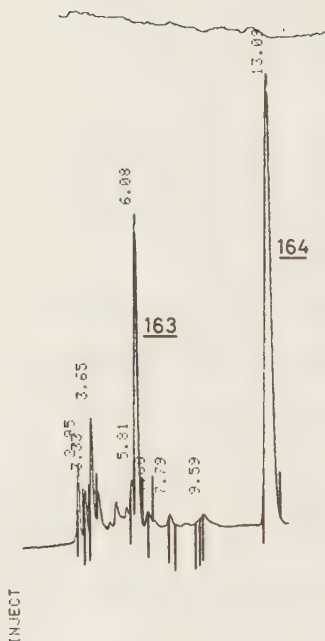


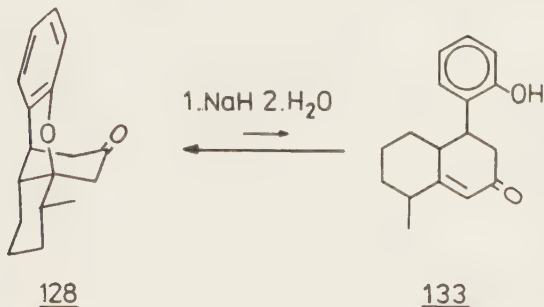
Abb. 30:

Liquid-Chromatogramm (HPLC) des bei
der Reaktion von 163 mit Salzsäure
erhaltenen Substanzgemisches

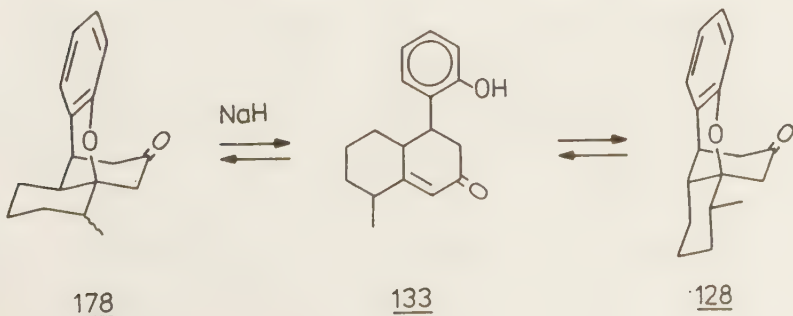
15.2 Isomerisierung durch Einwirkung von Basen

Am Beispiel der cis- bzw. trans- Propanoxanthenone 128
und 178 sollte das Verhalten der Tetracyclen in alkali-
scher Lösung studiert werden. Dazu wurden die Substrate
in DMSO mit Natriumhydrid versetzt, nach einer Stunde
wurde Wasser zugegeben und nach weiteren acht Stunden der
Reaktionsansatz aufgearbeitet.

a) Nach der Reaktion des cis-Isomers 128 entstand im wesentlichen das Ausgangsprodukt. Daneben konnte ich in geringer Menge das durch Retro-Michael-Reaktion entstandene Octalon 133 isolieren.



b) Bei der Umsetzung des trans-Propanoxanthenons 178 entstand unter Epimerisierung das cis-Produkt 128, das ich mit 49proz. Ausbeute abtrennen konnte. Die HPLC-Analyse zeigte eine Isomerenverteilung von 77.8 : 22.2 an, zugunsten des cis-Isomeren 128 (de = 55.6 %). Daneben konnte das Octalon 133 dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen werden, das vermutlich als Zwischenprodukt anzusehen ist.

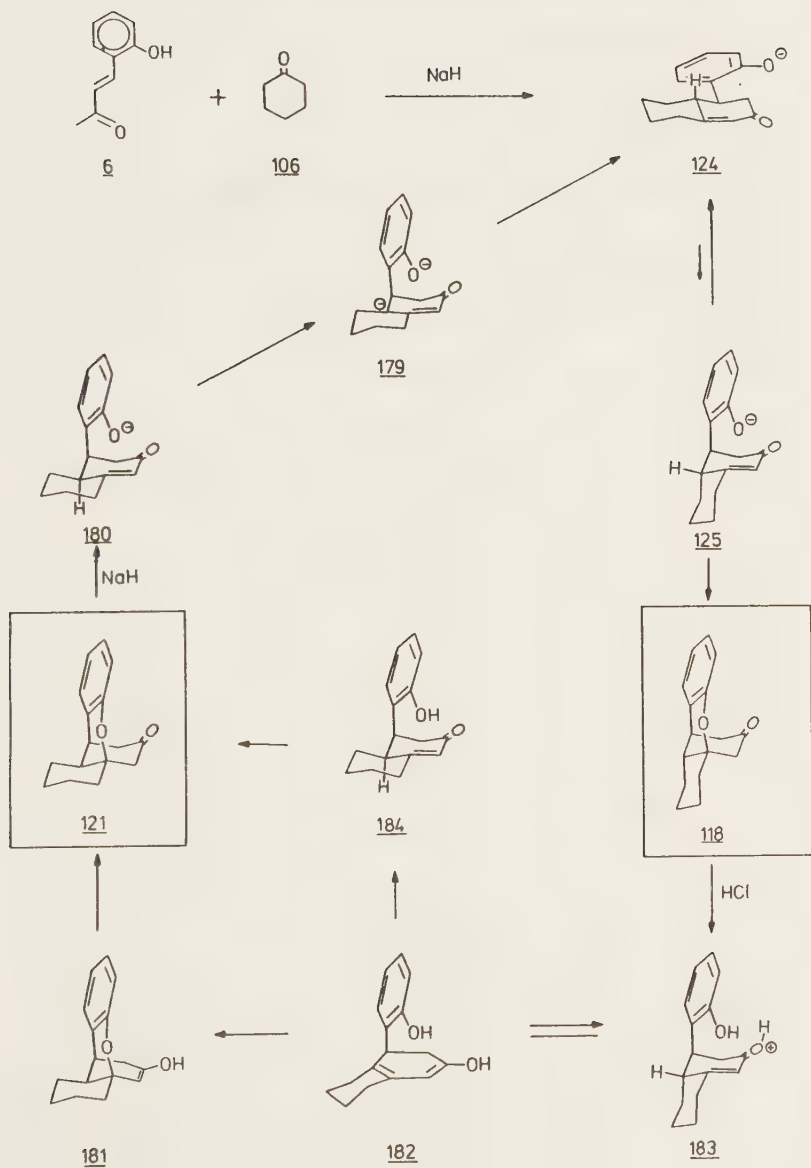


16. Reaktionsmechanismen

Für die selektive Bildung C/D-cis-verknüpfter Tetracyclen in alkalischer Lösung und der trans-Isomere unter saurer Katalyse schlage ich folgende Reaktionsmechanismen vor (Formelschema für Ring D = Cyclohexan):

- a) Das Anellierungsprodukt 124 liegt - thermodynamisch kontrolliert - in einer quasi-trans-Form vor, bei der der Hydroxyphenyl-Substituent äquatorial ausgerichtet ist, da Epimerisierung in 6a-Position möglich ist (s.S.73)
- b) Das mit 124 im Gleichgewicht stehende Konformationsisomer 125 cyclisiert zum cis-verknüpften Tetracyclus 118.
- c) Durch Einwirkung von konz. Salzsäure wird 118 unter Ringöffnung in 183 überführt.
- d) 183 lagert sich unter Deprotonierung und Tautomerisierung zum Dienol 182 um.
- e) Es folgt eine 3,4-trans-Addition der OH-Gruppe an das Dienol und Tautomerisierung des so entstandenen tetracyclischen Enols 181 zum C/D-trans-verknüpften Oxa-benzomorphan 121.*
- f) Ringöffnung von 121 in alkalischer Lösung zum Octalon 180, das zum thermodynamisch stabileren Isomer 124 epimerisiert; anschließend erfolgt über 125 Ringschluß zum C/D-cis-verknüpften Tetracyclus 118 (siehe oben).

*) Cyclisierung zu 121 ist ebenso über das Octalon 184 denkbar.



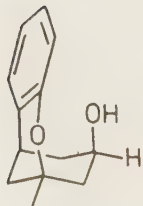
17. Reduktion und Kondensationsreaktionen anellierter
Oxabenzomorphone

17.1 Reduktion zum Alkohol

Da das in Kap. 7.1 beschriebene Methanobenzoxocinol 65 im Tierversuch zentrale Wirkungen zeigte (siehe pharmakol. Teil), sollten auch physiologische Eigenschaften cis- bzw. trans-verknüpfter tetracyclischer Oxabenzomorphanole untersucht werden. Zur Herstellung wählte ich die gut zugänglichen 2-Methyl-cyclohexanon-Anellierungsprodukte 128 und 178 aus (die Reduktion des cis-Isomers mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol 129 wurde bereits in Kap. 10.2 beschrieben).



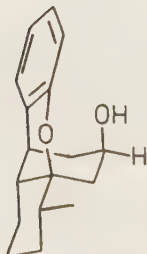
11



65



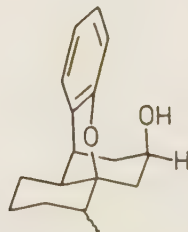
128



129



178

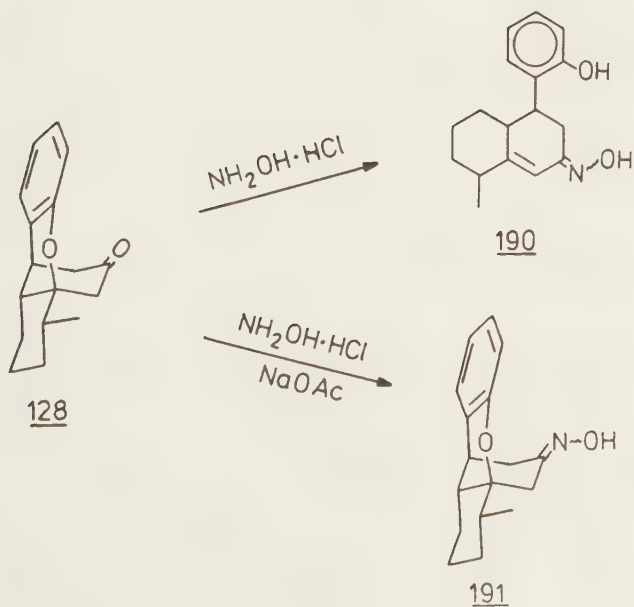


189

Das trans-Propanoxanthenon 178 ließ sich unter den gleichen Bedingungen umsetzen, und ich erhielt mit 71proz. Ausbeute das Propanoxanthenol 189 mit axial ständiger OH-Gruppe (übereinstimmend mit 65 und 129), wie die chemische Verschiebung des H12-Signals im ^1H -NMR-Spektrum zeigt (4.05, m, 1H).

Im Tierversuch waren 129 und 189 unwirksam (siehe pharmakol. Teil).

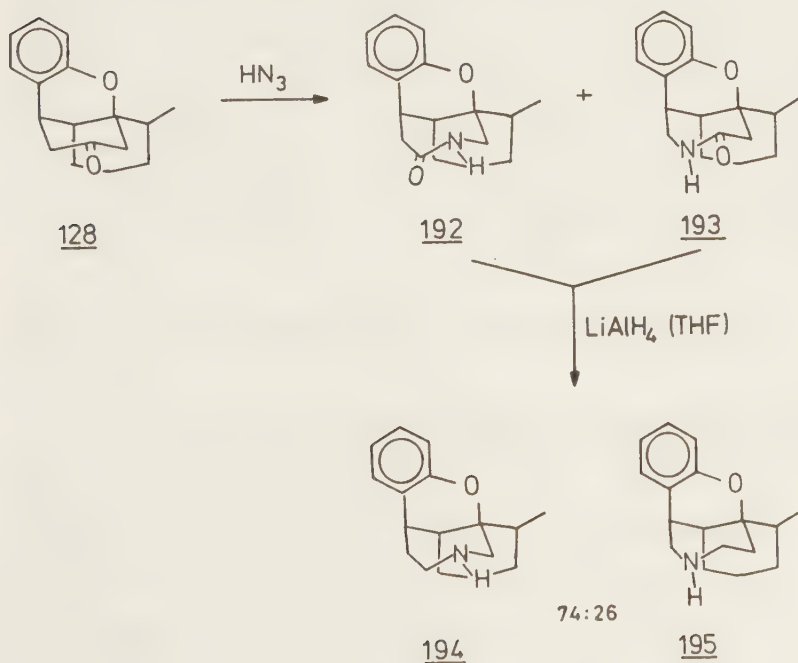
17.2 Umsetzung zu Oximen



Bei der Reaktion des Propanoxanthenons 128 mit Hydroxylaminhydrochlorid entstand nicht das erwartete Derivat 191, sondern das α,β -ungesättigte Oxim 190. Erst durch Zusatz von Natriumacetat konnte die vorher durch die sauren Bedingungen verursachte Ringöffnung verhindert werden und ich erhielt 191 in 96prozentiger Ausbeute. Spektren und Analysendaten stimmen jeweils gut mit den angegebenen Strukturformeln überein (siehe experim. Teil).

18. Ringerweiterung anellierter Oxabenzomorphone

Einige der in Kap. 8 dargestellten Methanobenzoxazonine zeigten im Tierversuch eine auffallend starke Analgesie. Ich versuchte deshalb auch analoge tetracyclische Amine darzustellen, um sie pharmakologisch untersuchen zu können. Dabei ging ich vom Propanoxanthenon 128 aus, das ich, analog zum im Kap. 8 angegebenen Verfahren, nach Schmidt⁴¹⁾ zum Lactam-Isomerengemisch 192 und 193 umsetzte. Das unreinigte Rohprodukt wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu den isomeren Aminen 194 und 195 reduziert⁴⁴⁾, die mit Hilfe eines Chromatotrons getrennt werden konnten.



Die Strukturformeln ließen sich eindeutig mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie zuordnen. Das im Überschuß auftretende Isomer (74 %) zeigt im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 31) für die N-benachbarten CH_2 -Gruppen ein Triplett (2.8, t, $J=7\text{Hz}$, 2H) und ein Singulett (3.12, s, 2H) und ist damit der Strukturformel 194 mit einem quartären C-Atom in β -Stellung zum Amin zuzuordnen.

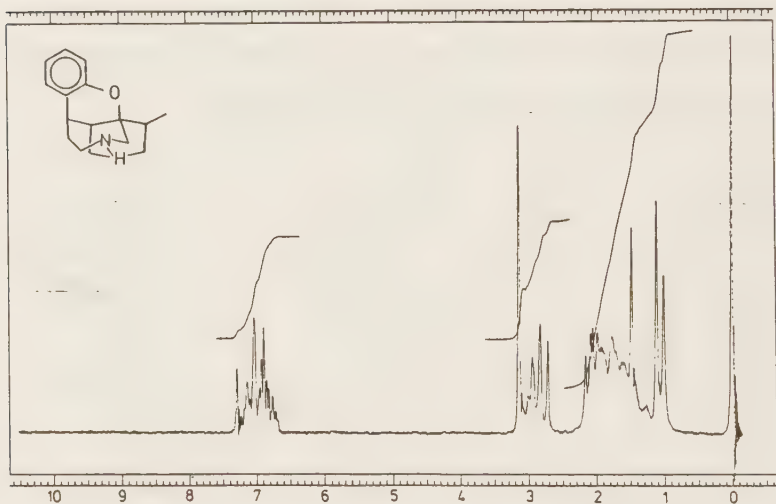


Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrum von 194 (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum des zweiten Isomers (Abb. 32) ist dagegen neben dem Triplett bei $\delta = 2.7$ ppm (t, $J=6\text{Hz}$) ein Dublett zu finden ($\delta = 3.25$, d, $J=3\text{Hz}$), was für Formel 194

mit einem tertiären C-Atom in β -Stellung zum Amin spricht.

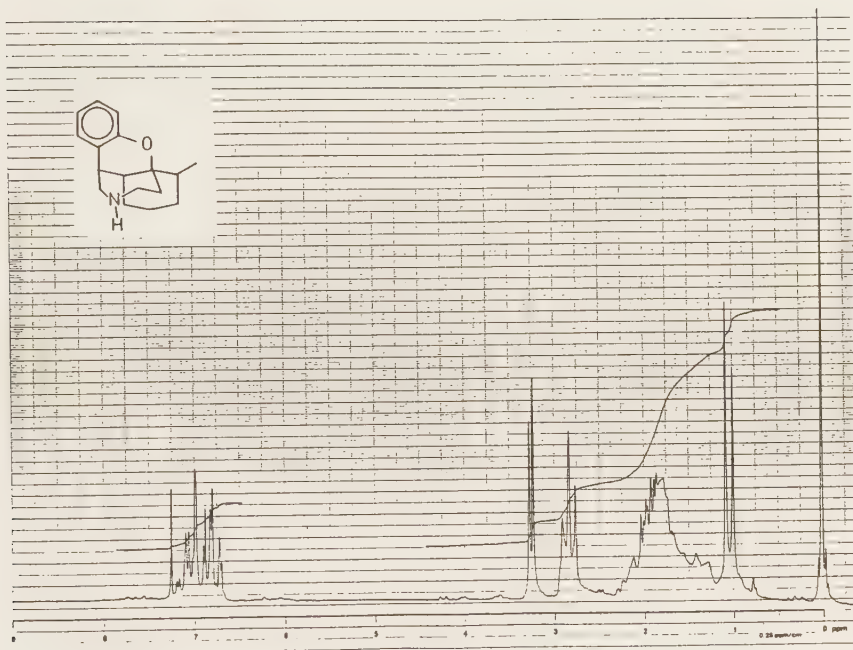


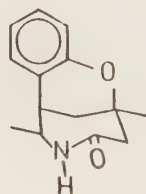
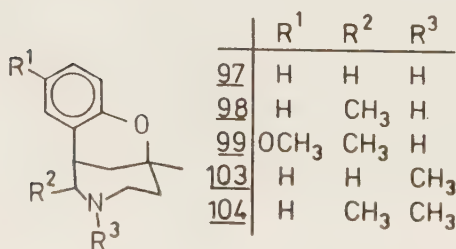
Abb. 32: ^1H -NMR-Spektrum von 195 (CDCl_3)

Die pharmakologischen Untersuchungen von 194 und 195 zeigten bei 195 starke analgetische Wirkungen, auf die im pharmakologischen Teil eingegangen wird.

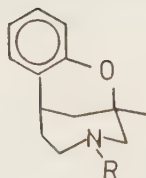
19. Pharmakologische Untersuchungen

19.1 Auswahl der Prüfsubstanzen

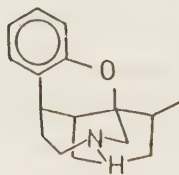
Bei der Auswahl aus den in Kap. 3 ~ 18 beschriebenen Verbindungen für pharmakologische Untersuchungen dienten analgetisch wirksame Benzomorphone, Isocannabinoide bzw. das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol sowie die von Glaxo³⁴⁾ beschriebenen Amino-methanobenzoxocine als Leitbilder. Wenn eine Wirkung feststellbar war, wurden Derivate der Substanz geprüft sowie Synthesevorstufen. Nach diesem Verfahren wurden schließlich die folgenden Verbindungen untersucht:



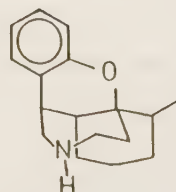
89



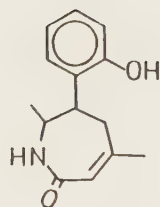
96 R = H
102 R = CH₃



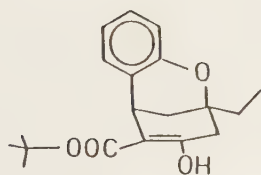
194



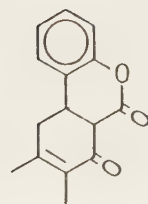
195



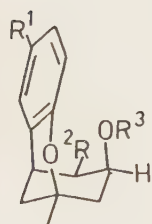
90



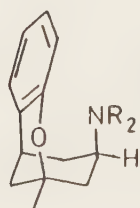
62



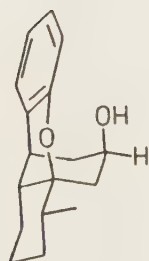
57



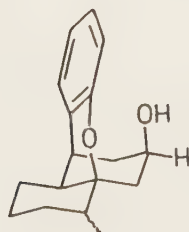
	R ¹	R ²	R ³
<u>65</u>	H	H	H
<u>66</u>	H	CH ₃	H
<u>67</u>	OCH ₃	CH ₃	H
<u>68</u>	H	H	C(=O)-CH ₃



	NR ₂
<u>72</u>	NH ₂
<u>73</u>	NHC ₂ H ₅
<u>74</u>	N(CH ₃) ₂
<u>75</u>	N(CH ₃) ₂



129



189



11

Amine wurden in Form ihrer Dibenzoyltartrate appliziert (außer 72 - 75: hier Hydrochloride). Hierauf beziehen sich auch die Konzentrationsangaben (außer bei ED₅₀-Werten: hier ist die Konzentration der jeweils freien Base gemeint).

19.2 Prüfungsschema (Abb. 33)

Alle Substanzen wurden zunächst dem sog. Irwin-Test⁶⁸⁾ unterzogen (Verhaltensbeobachtung der Tiere nach bestimmten Parametern). Bei Verbindungen, die bei einer Dosierung von 100 mg/kg auffallend anormales Verhalten zeigten (z.B. Erregung, motorische Inkoordination, Spasmen) wurde eine Motilitätsmessung durchgeführt. Anschließend wurde im Writhing-Test⁶⁹⁾ auf Analgesie geprüft. Der empfindliche Writhing-Test sollte zur Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sowie zur Strukturoptimierung analgetisch wirksamer Prüfsubstanzen dienen. Die stärker wirksamen Analgetika wurden zusätzlich im Hot-Plate-Test⁷⁰⁾ auf Schmerzverminderung untersucht. Substanzen, die auch in diesem Test stark wirksam waren, wurden einer Reihe weiterer Prüfungen unterzogen:

- a) Prüfung auf analgetische Wirksamkeit nach peroraler Applikation (Writhing-Test)⁶⁹⁾
- b) Opiatrezeptorbindungstest^{71,72)}

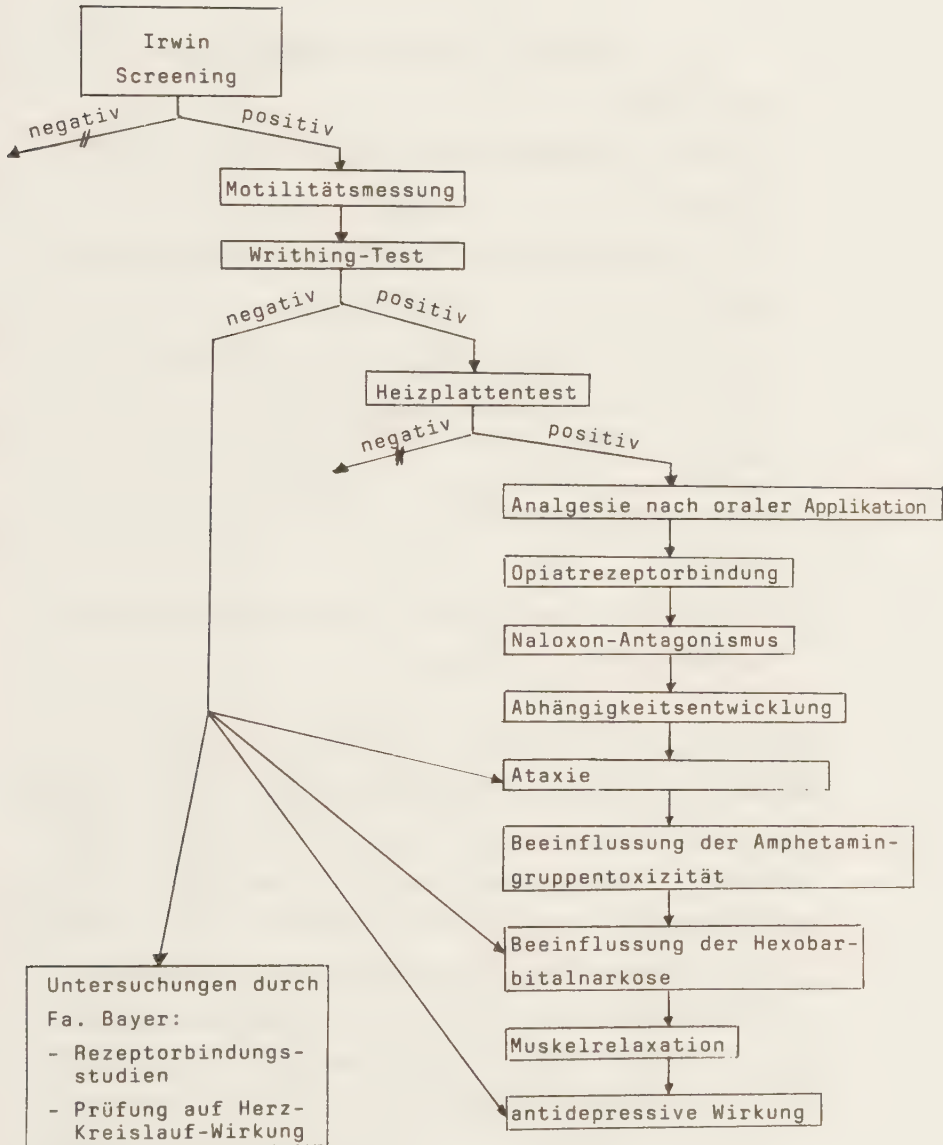


Abb. 33: Prüfungsschema

- c) Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im
Writhing-Test
- d) Prüfung auf Abhängigkeitsentwicklung (Entzugsspringen
der Maus⁷³⁾)
- e) Prüfung auf Beeinflussung der Amphetamin-Gruppentoxi-
zität⁷⁴⁾
- f) Prüfung auf Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose
- g) Prüfung auf Störung der Bewegungskoordination (Dreh-
stab-Test nach Gross⁷⁵⁾)
- h) Prüfung auf Tonusverminderung der quergestreiften
Muskulatur⁷⁶⁾
- i) Prüfung auf antidepressive Wirkungen (Reserpin-Umkehr-
Test⁷⁷⁾)

Dabei sollten Erkenntnisse über Applikationsarten, Wirkungsmechanismen sowie Nebenwirkungen gewonnen werden. Substanzen, die im Irwin- und Motilitätstest ZNS-Effekte zeigten, im Writhing-Test jedoch unwirksam waren, wurden auf psychopharmakologische Eigenschaften geprüft. Dabei wurden die unter f), g) und i) aufgeführten Untersuchungen herangezogen. Einige Verbindungen sind zusätzlich auf Rezeptorbindung und Herz-Kreislauf-Wirkung untersucht worden (Fa. Bayer, Wuppertal).

19.3 Versuchsergebnisse

19.3.1 Verhaltensbeobachtung nach Irwin⁶⁸⁾

In Tabelle 11 sind die Symptome zentraler Erregung bzw. Dämpfung aufgeführt, die nach i.p.-Applikation beobachtet wurden. Die Verbindung 65 ließ eine Dämpfung der Motilität erkennen. Die begleitende Ataxie äußerte sich in torkelndem, schleifendem Gang. Im Gegensatz dazu zeigte das Acetat 68 eine leichte Motilitätssteigerung, die von einer schwachen zentralen Erregung begleitet war: Schwanzversteifung, Ansätze zum Manegenlauf sowie Empfindlichkeit gegenüber akustischen Reizen. Die Wirkung von 68 setzte 10 min nach Applikation ein, klang aber bereits nach 30 min wieder ab und zeigte dann das Wirkungsbild des Alkohols 65.

Besonders ausgeprägte Symptome zeigten die Oxabenzomorphone 97, 98 und 195:

Das "Straub'sche Schwanzphänomen" war bei allen drei Substanzen zu beobachten (dieses Phänomen ist nicht spezifisch für Opioide, sondern als allgemeines Symptom zentraler Erregung anzusehen). Außerdem bewirkten die drei Präparate Tremor und Akinese. Diese hat nicht nur eine quantitative Beeinflussung der Motilität zur Folge (wie z.B. bei Sedativa oder Hypnotika) sondern auch eine qualitative Veränderung: Trotz eingeschränkter Beweglichkeit machen die

Tab. 11: Ergebnisse des Irwin Tests

Substanz	Motilitätssteigerung	Straub-Tail	Krämpfe	- tonisch	- klonisch	Tremor	Reizbarkeit	Salivation	Piloerektion	Exophthalmus	Stereotypien	Motilitätsdämpfung	Akinese	Ataxie	Katalepsie	Ptosis	Hypnose
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
68	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
189	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	-	$\frac{+}{-}$	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	(+)	-
98	-	(+)	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-
104	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
102	-	-	-	-	-	$\frac{+}{-}$	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
194	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
195	-	(+)	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-
89	(+)	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
75	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-

+ = Wirkung

- = keine Wirkung

(+) = schwache Wirkung

+/- = uneinheitliche Wirkung

Tiere einen wachen, gespannten Eindruck, verharren dabei in einer eigentümlichen, hochbeinigen Haltung und reagieren auf akustische Reize mit starker Schreckhaftigkeit, die sich bis zu tonisch-klonischen Krämpfen steigern kann. Ein niedriger Wirkungsquotient bei der Motilitätsmessung darf hier also nicht als Hinweis auf sedativ-hypnotische Wirkung interpretiert werden. Eine Störung der Bewegungskoordination (seitlich versetzter, watschelnder Gang) war bei 195 schwächer ausgeprägt als bei 97 und 98. Abgeschwächt waren diese Symptome bei 98 auch noch bei einer Dosierung von 50 mg/kg zu beobachten. Ataxie trat bei dieser Dosierung nicht auf.

96 sowie deren N-Methyl-Derivat 102 und die N-Methyl-Derivate von 97 und 98 (103 und 104) zeigten nur noch schwache Akinese sowie eine, ebenfalls abgeschwächte, Reaktion auf akustische Reize.

Die Substanzen 73 und 75 wirkten deutlich erregend; daneben waren tonisch-klonische Krämpfe und Koordinationsstörungen zu beobachten.

19.3.2 Prüfung auf Beeinflussung der Spontanmotilität

Die Messungen der Spontanmotilität stimmten im allgemeinen gut mit den Ergebnissen des Irwin-Tests überein. 65 wirkte schwach sedierend, wobei die Dämpfung der Motilität dosis-

abhängig war. 68 dagegen wirkte bei einer Dosierung von 50 mg/kg in den ersten 30 min erregend; die Wirkungsquotienten danach waren kleiner als 1, was auf Sedierung schließen läßt (vermutlich durch enzymatischen Abbau des Esters zu 65).

97 war im gesamten Dosisbereich ohne Effekt auf die Spontanmotilität.

Die niedrigen Wirkungsquotienten von 102 und 103 sind eher auf Akinese bzw. Ataxie zurückzuführen als Ausdruck einer zentralen Dämpfung. Dies trifft auch für 73 und 75 zu.

Eine deutliche Dosisabhängigkeit zeigten die WQ von 97 und 98, wobei 98 etwas stärker wirksam war: Bei 12.5 mg/kg waren die Verbindungen ohne deutlichen Effekt bzw. leicht erregend. Bei 25 mg/kg ist eine Steigerung zu beobachten, bei 50 mg/kg wird der subtoxische Bereich erreicht; dies ist bei 98 besonders deutlich zu beobachten. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

19.3.3 Writhing-Test⁶⁹⁾

Im Writhing-Test wird eine Veränderung der Häufigkeit von durch Essigsäure induzierten Streckbewegungen nach Applikation einer Prüfsubstanz gemessen. Eine gute Wirksamkeit zeigten die Verbindungen 97, 98 und 195. Bei 97 und 98

Subst.	n	Dosis mg/kg	15	30	WQ nach 60	90	120 min.
<u>65</u>	18	50	0.66	0.48	0.41	0.40	0.40
	18	25	0.70	0.65	0.63	0.66	0.65
<u>68</u>	12	50	1.18	0.97	0.62	0.56	0.52
	12	25	1.05	1.0	0.81	0.78	0.79
<u>96</u>	24	50	0.96	0.89	1.05	1.06	1.08
	18	25	0.94	0.94	0.92	0.97	0.98
	18	12.5	0.85	0.84	0.88	0.87	0.87
<u>102</u>	18	50	0.57	0.63	0.88	0.94	0.93
	18	25	1.0	1.19	0.90	1.0	1.08
<u>97</u>	12	50	0.59	0.54	0.71	0.73	0.74
	12	25	1.25	1.08	1.08	1.18	1.18
	18	12.5	1.01	0.87	0.82	0.77	0.74
<u>103</u>	36	50	0.31	0.25	0.27	0.27	0.28
	24	25	0.65	0.63	0.60	0.61	0.60
	12	12.5	0.50	0.56	0.69	0.73	0.81
<u>98</u>	6	100	0.30	0.27	0.22	0.85	0.26
	24	50	0.60	0.53	0.74	0.93	1.06
	24	25	1.15	1.36	1.58	1.58	1.63
	12	12.5	1.01	1.13	1.25	1.26	1.26
<u>104</u>	24	50	0.84	0.79	1.15	1.22	1.24
	24	25	0.68	0.73	0.84	0.88	0.90
<u>195</u>	12	25	0.81	0.63	0.59	0.60	0.61
	12	12.5	0.72	0.67	0.69	0.69	0.73
<u>73</u>	12	50	-	0.57	0.60	0.70	0.73
<u>75</u>	12	50		0.53	0.54	0.58	0.61
	12	75		0.33	0.27	0.27	0.31

Tab. 12: Motilitätsmessung (Gerät: RBM 3, Dämpfungsstufe 2, n 3 Anzahl der Tiere); WQ = Wirkungsquotient

wurden ED₅₀-Werte ermittelt, die eine dem ZNS-Analgetikum Tramadol vergleichbare Wirkungsstärke anzeigen (siehe Tab. 13). Untersuchungen zu 195 sind noch nicht abgeschlossen (Hemmwirkung bei 50 mg/kg = 79 %).

Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg)
<u>97</u>	6.7 (3.5-13.0)
<u>98</u>	7.4 (4.3-12.7)
Tramadol	7.8 (5.2-11.8)

Tab. 13: ED₅₀-Werte (Writhing-Test, mg/kg $p \leq 0.05$)

Schwächer wirksam waren die Verbindungen 96, 103, 104 und 99, wie Tabelle 14 zeigt:

Verbindung	Hemmwirkung bei 50 mg/kg (%)
<u>96</u>	30
<u>99</u>	29
<u>103</u>	42
<u>104</u>	43

Tab. 14: Hemmwirkungen bei 50 mg/kg im Writhing-Test

102 und 194 sowie 65 und 68 zeigten bis zu einer Dosis von 100 mg/kg keine Verminderung der Streckreaktionen.

19.3.4 Heizplattentest (Hot-Plate-Test)⁷⁰⁾

Der Writhing-Test ist wenig selektiv; z.B. erhält man auch bei manchen Psychopharmaka positive Ergebnisse⁸⁴⁾. Deshalb wurden die stark wirksamen Benzomorphan-Oxaanalogen 97 und 98 zusätzlich im Hot-Plate-Test untersucht. Dabei werden die Tiere nach Applikation einer Prüfsubstanz auf eine 54° heiße Platte gesetzt und die Zeit bis zum Einsetzen der Schmerzreaktion (Lecken oder Zurückziehen der Pfoten) gemessen. Die ED₅₀-Werte sprechen für eine dem Writhing-Test vergleichbare Wirkungsstärke:

ED₅₀ 97: 7.2 mg/kg (3.0-17.2)

ED₅₀ 98: 6.4 mg/kg (2.2-18.4)

19.3.5 Wirkung nach oraler Applikation

Im Writhing-Test wurden die ED₅₀-Werte von 97 und 98 auch nach per oraler Applikation ermittelt. Der Vergleich mit den Ergebnissen aus Kap. 19.3.3 zeigt lediglich eine (wie bei Tramadol) geringfügige Abschwächung der Wirkung (Tabelle 15).

Verbindung	s.c.	p.o.	p.o./s.c.
<u>97</u>	6.7 (3.5-13.0)	11.1 (4.8-26.1)	1.65
<u>98</u>	7.4 (4.3-12.7)	10.7 (5.5-21.1)	1.45
Tramadol	7.8 (5.2-11.8)	10.2 (5.1-19.6)	1.31

Tab. 15: Vergleich von ED₅₀-Werten (mg/kg, p 0.05) nach p.o. bzw. s.c. Applikation im Writhing-Test

19.3.6 Opiatrezeptor-Bindungstest an Rattenhirnhomogenaten

Die Bindungsstudien wurden nach einem von Pert und Snyder⁷¹⁾ publizierten und von Arens et al.⁷²⁾ modifizierten Verfahren durchgeführt. Dabei wird geprüft, ob eine Wechselwirkung der Testsubstanz mit der Opiatbindungsstelle vorliegt, und zwar durch Verdrängung eines radioaktiven Liganden (hier ³H-Naloxon) aus der spezifischen Bindung am Opiatrezeptor. In Konzentrationen von $3 \cdot 10^{-8}$ bzw. $3 \cdot 10^{-6}$ Mol/l wurden für 98 60 bzw. 70 % Verdrängung ermittelt. Der Test war demnach positiv; ein IC₅₀-Wert und damit eine quantitative Auswertung konnte jedoch wegen der geringen Versuchsanzahl nicht bestimmt werden.

19.3.3 Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im Writhing-Test

Die Verbindungen 97 und 98 zeigten bei Vorbehandlung der Tiere mit Naloxon keinen Verlust ihrer Analgesie-Wirkung im Writhing-Test, wie Abb. 34 zeigt.

Die Verminderung der Hemmwirkung (Analgesie) bei den Tramadol-Vergleichsgruppen ist dagegen deutlich. Dies war auch zu erwarten, da Tramadol als schwacher Naloxon-Antagonist gilt⁷⁹⁾.

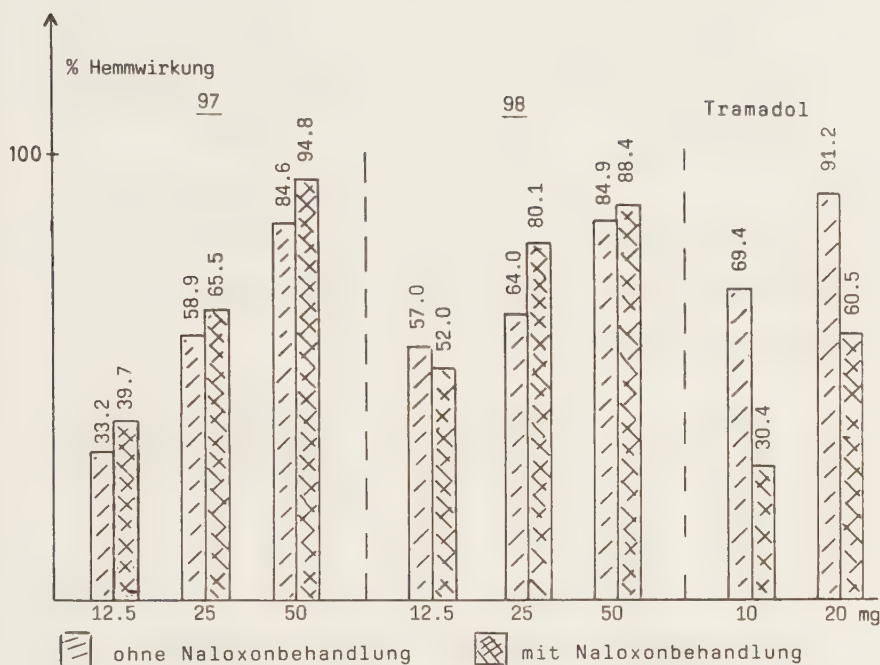


Abb. 34: Hemmwirkungen im Writhing-Test und deren Veränderungen durch Naloxonvorbehandlung

19.3.8 Prüfung auf Abhängigkeitsentwicklung (Entzugsspringen) der Maus⁷³⁾

Mäuse, bei denen sich eine Opioid-Abhängigkeit entwickelt hat, reagieren nach Behandlung mit Morphin-Antagonisten mit

einer entzugsbedingten Fluchtreaktion⁷⁸⁾, die sich in sehr heftigen und über etwa 10 min anhaltenden Sprungreaktionen äußert. Aus der Anzahl der reagierenden Tiere und insbesondere der Sprungfrequenz pro Tier läßt sich auf die Stärke der Entzugssymptome und damit auf den Grad der Abhängigkeit von der Testsubstanz schließen.

Die Ergebnisse der Positivkontrollgruppen (Morphin bzw. Tramadol) stimmten gut mit den Literaturangaben von Friderichs⁷⁹⁾ überein. 97 bzw. 98 ließen jedoch keine Entzugerscheinungen beobachten (Tab. 16).

Substanz	Tierzahl	% der reag. Tiere	mittlere Zahl der Sprünge/Tier/10 min
NaCl-Kontr.	6	0	0
<u>97</u>	6	0	0
<u>98</u>	6	0	0
Tramadol-HCl	6	83.3	12.5
Morphin-HCl	6	100	38.8

Tab. 16: Ergebnisse zum Entzugsspringen der Maus

19.3.9 Prüfung auf Beeinflussung der Amphetamingruppentoxizität⁷⁴⁾

In Abb. 35 ist der Einfluß von 97 und 98 auf die Amphetamintoxizität bei Mäusen wiedergegeben. Mit 15 mg/kg

d-Amphetamin wurde eine Dosierung gewählt, die sowohl einen Synergismus als auch einen Antagonismus gegen dieses Sympatomimetikum erkennen lassen sollte. Nach der Applikation von 97 bzw. 98 konnte jedoch keiner dieser beiden Effekte beobachtet werden.

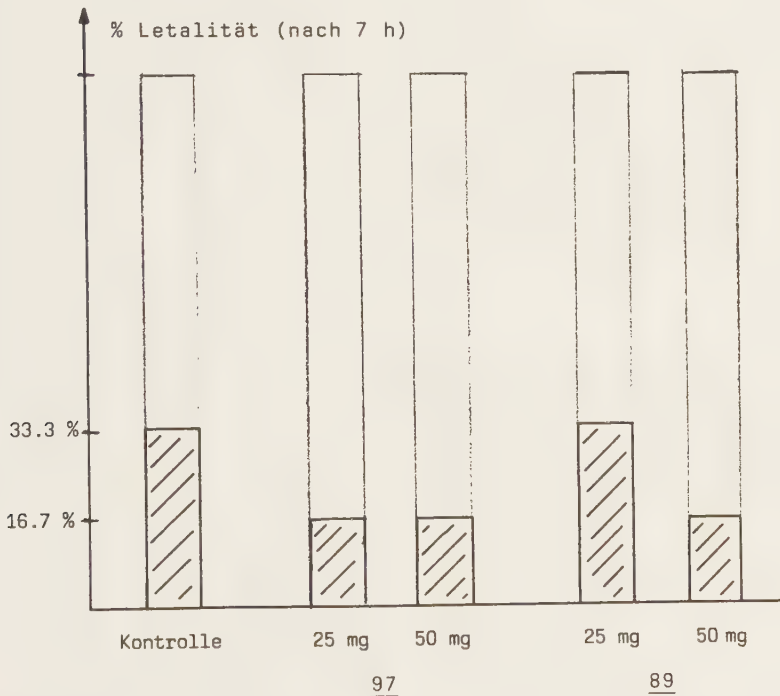


Abb. 35: Wirkung auf die Amphetamin-Gruppentoxizität bei Mäusen

19.3.10 Prüfung auf Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose

Wie aus Abb. 36 ersichtlich, beeinflussen 65 (schwach sedierend) und 68 (leicht erregend) die Dauer der durch Hexobarbital-Na-Injektion erzeugten Narkose. 97 bewirkte eine leichte Verlängerung der Narkosedauer, während 98 zu einer Verkürzung führte. Den Positiv-Kontrollgruppen wurde Codeinphosphat bzw. Amphetaminsulfat appliziert, wobei

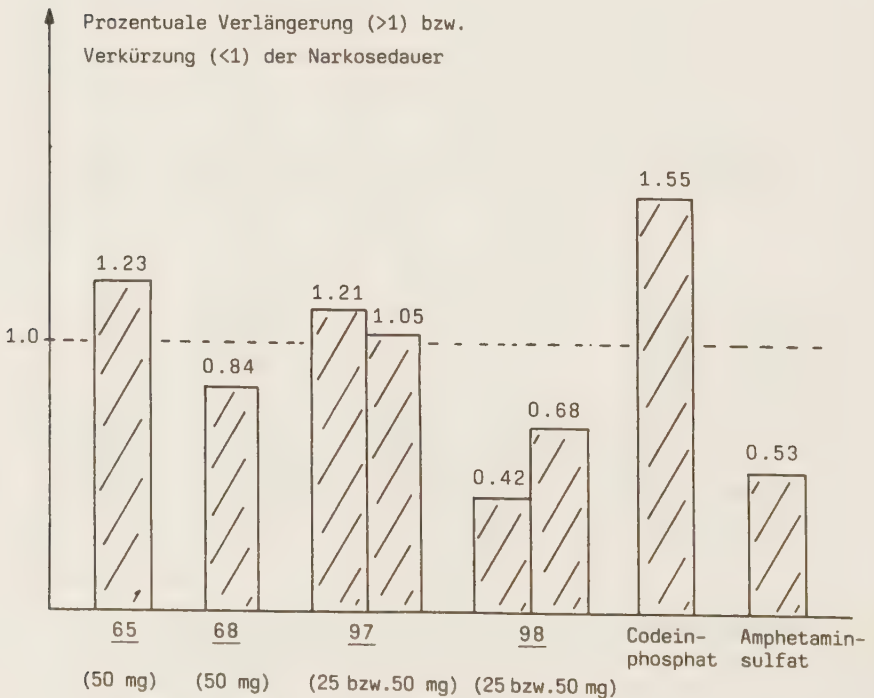


Abb. 36: Beeinflussung der Hexobarbitalnarkosezeit

mit Literaturangaben übereinstimmende Wirkungen festgestellt wurden⁷⁹⁾. 97 und 98 (50 mg/kg) verursachten vor Narkoseeintritt Ataxie und Tremor. Dies war bei ausschließlicher Gabe von Hexobarbital-Na nicht zu beobachten.

19.2.11 Prüfung auf Ataxie⁷⁵⁾

Bei der Prüfung auf Ataxie wird die Beeinflussung des Haltevermögens von Mäusen auf einem rotierenden Stab nach Applikation der Testsubstanzen bestimmt.

Wie Tab. 17 zeigt, haben die Verbindungen 65, 97 und 98 keinen nennenswerten Einfluß auf die Bewegungskoordination der Tiere.

Substanz	Dosis mg/kg	Veränderung der Haltezeit in % gegenüber der Kontrollgruppe		
		nach 40	80	120 min
<u>97</u>	50	- 17	0	- 8
	25	0	- 8	0
<u>98</u>	50	0	0	- 2
	25	- 13	- 17	- 12
<u>65</u>	50	0	0	0
	25	- 4	- 4	- 18
Diazepam	5	- 87	- 73	- 22
Phenobarbital	30	- 29	- 21	- 37
	50	- 54	- 46	- 42

Tab. 17: Beeinflussung der Bewegungskoordination am rotierenden Stab

19.3.12 Prüfung auf Tonusverminderung der quergestreiften Muskulatur⁷⁶⁾

Bei dieser Prüfung, bei der die Fähigkeit der Tiere beurteilt wird, auf einen waagrechten Stab zu klettern, konnte weder bei 97 noch bei 98 Muskelrelaxation beobachtet werden.

Diazepam zeigte bei einer Dosierung von 5 mg/kg relaxierende Wirkung von 93 %.

19.3.13 Reserpin-Umkehr-Test⁷⁷⁾

65, 97 und 98 wurden in Dosierungen von 25 bzw. 50 mg/kg appliziert; dann wurde die Beeinflussung der durch Tetra-
benazin induzierten Symptome (Katalepsie, Ptosis) geprüft. Bei keiner der Verbindungen war eine signifikante Anzahl von Tieren symptomfrei. Das Antidepressivum Desipramin (25 mg/kg) bewirkte dagegen 30 bzw. 60 min nach Tetra-
benazin-Applikation bei 67 % der Tiere Katalepsiefreiheit; Ptosis war nur noch bei 50 bzw. 16 % der Tiere zu beobachten.

19.3.14 Prüfung auf blutdrucksenkende Wirkung

Ersten Untersuchungen zufolge haben die Substanzen 72, 74 und 98 ab 3.15 mg/kg eine starke bis mäßige blutdrucksenkende Wirkung.

Jedoch sind 72, 74 und 98 nach oraler Applikation unwirksam.

Keine Wirkung zeigten 72 und 74 am isolierten Vorhof des Meerschweinchens.

19.3.15 Prüfung auf Rezeptorbindung

72, 74 und 75 verdrängen mit mäßigen Ki-Werten titriertes Scopolamin aus seinen Bindungsstellen im Gehirn.

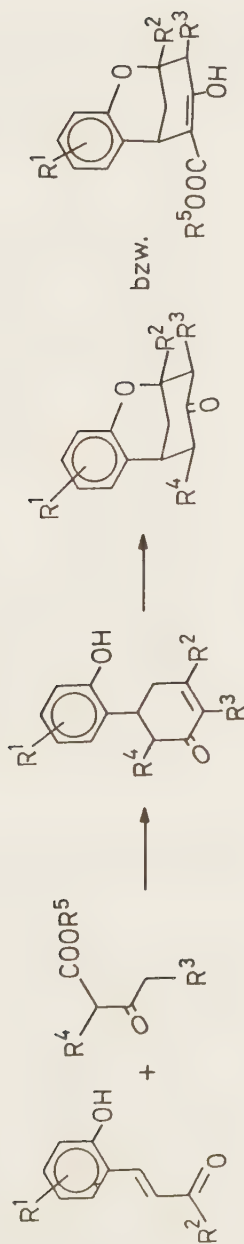
Diesem Befund wird weiter nachgegangen *).

*) Ich danke Herrn Dr. B. Junge (Bayer AG) für die Durchführung der unter 19.3.14 und 19.3.15 genannten Untersuchungen.

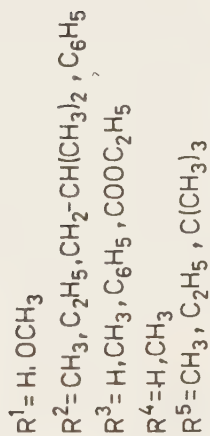
20. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Arbeit habe ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen zur Synthese und pharmakologischen Testung oxaanaloger Benzomorphone beschrieben:

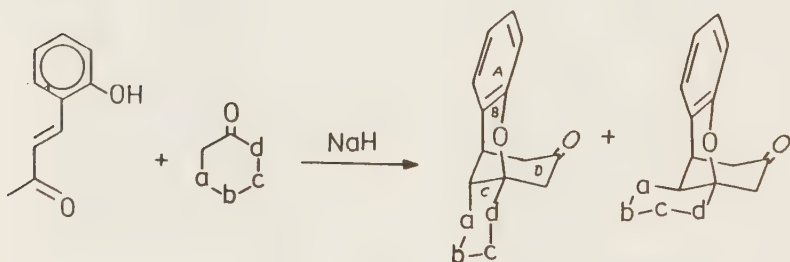
Die Umsetzung von Salicylidenaceton-Derivaten mit verschiedenen Acetessigestern führt unter Verlust der Carbonsäureestergruppe zu Benzomorphan-analogen Methanobenzoxocinonen. Bei Verwendung von Acetessigsäure-t-butylester bleibt die Carbonsäuregruppe erhalten. Die Reaktion beginnt mit einer Michaeladdition, der unter Cyclisierung eine Aldolkondensation sowie Verseifung und Decarboxylierung folgen. Die so gebildeten Cyclohexenone ließen sich in einigen Fällen isolieren. Anschließende Phenolat-O-Addition führt zum Pyranringschluß. Der Anordnung der Substituenten in den Reaktionsprodukten zufolge reagiert stets die Enon-Carbonylgruppe mit der (gegebenenfalls substituierten) CH_3 -Gruppe des Acetessigesters. Außerdem können Ester und phenolische OH-Gruppe unter Lactonbildung reagieren und 2-Pyranone bilden, die bei Umsetzungen an der Luft rasch zu Oxaphenanthrenonen dehydriert werden.

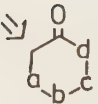
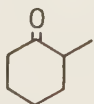
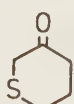
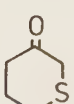
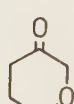


bzw.

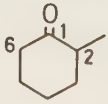
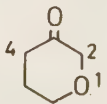
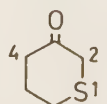


Bei der Umsetzung von Salicylidenaceton mit carbo- bzw. heterocyclischen Ketonen in alkalischer Lösung erhielt ich ausschließlich oder überwiegend C/D-cis verknüpfte Tetracyclen.

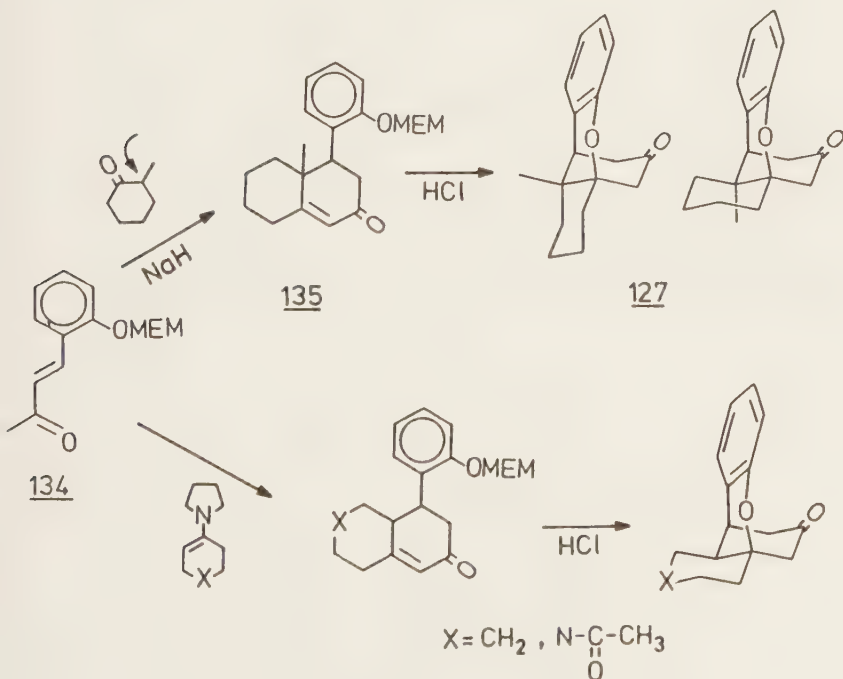


 cis trans	 87.0 13.0	 100 0	 100 0	 72.4 27.6	 91.4 8.6	 80.0 20.0
---	---	---	---	---	--	---

Unsymmetrische Ketone wurden dabei regioselektiv addiert:

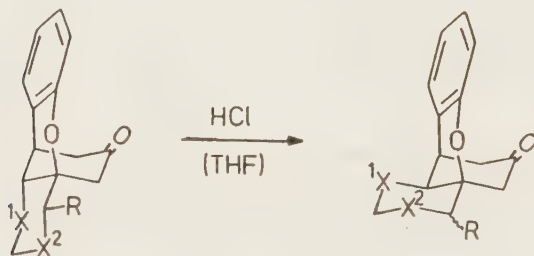
			
Reaktion in Pos.2	0	0	74.3
Reaktion in Pos.4 bzw.6	100	100	25.7

Die untypische Robinson-Anellierung an der weniger verzweigten 6-Position des 2-Methylcyclohexanons ist durch die phenolische OH-Gruppe des Akzeptors bedingt; beim Einsatz des MEM-geschützten Salicylidenacetons 134 entstand regioselektiv durch Reaktion der verzweigten 2-Position des Ketons über das Mannich-Robinson-Produkt 135 ein 9a-methylsubstituiertes Propanoxanthenon-Diastereomerengemisch 127 (de = 33 %).



Bei der Umsetzung des MEM-O-Benzylidenacetons 134 mit Pyrrolidinenaminen erhielt ich Mannich-Robinson-Anellierungsprodukte, die sich in saurer Lösung stereoselektiv zu C/D-trans-Oxabenzomorphanen cyclisieren ließen.

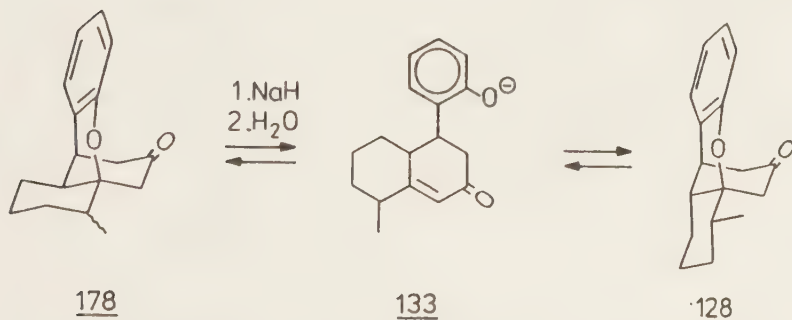
Eine selektive Darstellung der C/D-trans-Produkte gelang auch durch Epimerisierung C/D-cis-verknüpfter Oxabenzomorphone in konz. Salzsäure / Tetrahydrofuran:



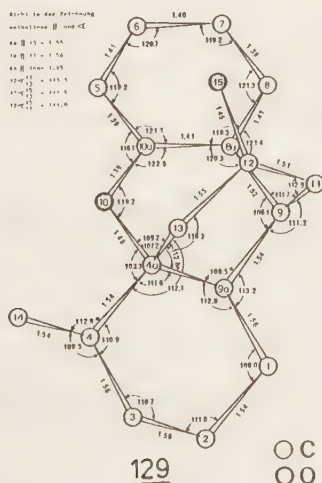
Die Reaktionen führten zu folgenden Isomerenverteilungen (HPLC):

x^1	x^2	R	trans	:	cis
CH ₂	CH ₂	H	94.9	:	5.1
CH ₂	CH ₂	CH ₃	93.4	:	6.6
CH ₂	O	H	91.4	:	8.6
S	CH ₂	H	81.2	:	18.8
CH ₂	S	H	75.7	:	24.3

Das C/D-trans-verknüpfte 2-Methylcyclohexanon-Anellierungsprodukt 178 konnte in alkalischer Lösung wieder in das cis-Isomere 128 zurückgeführt werden. Dabei ließ sich das Octalon 133 als Zwischenstufe nachweisen.

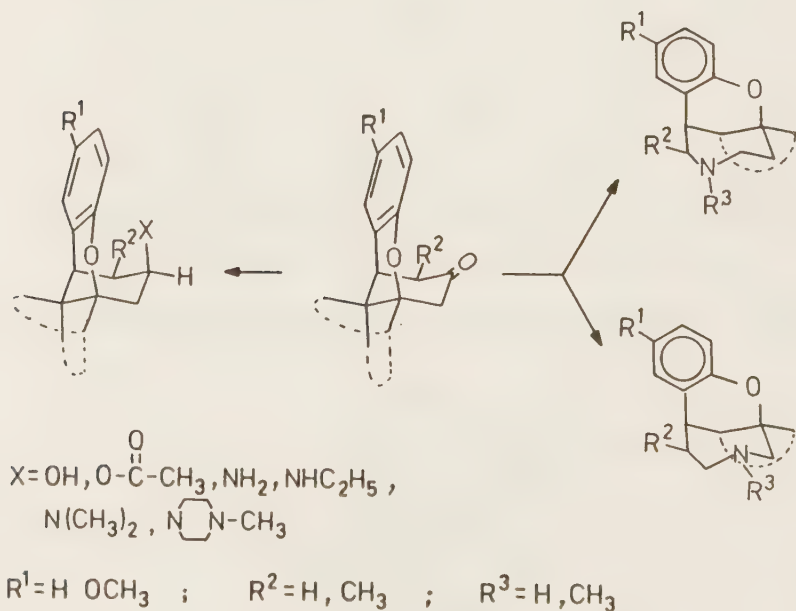


Die Strukturaufklärung erfolgte im wesentlichen mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Das C/D-cis-Propanoxanthenol 129 wurde mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bestimmt.



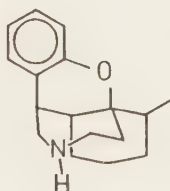
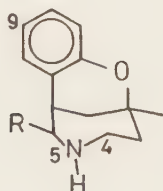
Einführung pharmakophorer Strukturelemente:

Tri- bzw. tetracyclische Oxabenzomorphone wurden reduktiv zu Alkoholen (z.T. acetyliert) bzw. Aminen umgesetzt, wobei OH- bzw. NR_2 -Gruppierungen axial angeordnet sind. Zudem konnte ich durch Reaktion mit HN_3 (Schmidt-Reaktion) durch Ringerweiterung (regioselektiv für $\text{R}^2 = \text{CH}_3$) und anschließende Reduktion Azepinderivate erhalten, die sich N-methylieren ließen.



Bei der pharmakologischen Untersuchung der synthetisierten Oxabenzomorphone erwiesen sich die Methanobenzoxazonine mit

der Amino-Gruppe in 5-Position sowie deren Cyclohexan-Anellierungsprodukt als stark wirksame ZNS-Analgetika (ED_{50} -Werte: 6.7 - 7.4 mg/kg im Writhing-Test bzw. 6.4 - 7.2 mg/kg im Hot-Plate-Test).



Die analgetische Wirkung ließ sich im Tierversuch nicht durch den Opiatrezeptorantagonisten Naloxon vermindern. Außerdem konnte nach wiederholter Applikation der Prüfsubstanzen bei Mäusen kein für Opioide typisches Entzugsspringen und damit kein Abhängigkeitspotential festgestellt werden.

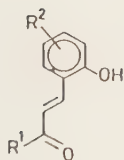
Weitere Prüfungen auf Nebenwirkungen wie Ataxie, Muskelrelaxation, antidepressive Effekte oder Amphetaminsyn- bzw.-antagonismus verliefen ebenfalls negativ. Bei Überschreiten der therapeutischen Dosis ließ sich bei Mäusen Erregung beobachten, die sich auch im Motilitätstest bzw. in einer Verkürzung der durch Hexobarbital induzierten Narkose ausdrückte.

Die Isomere mit dem Amin in 4-Stellung waren deutlich weniger wirksam. Ebenso reduzierte sich die Analgesiewirkung der N-methylierten bzw. der in 9-Position methoxylierten Derivate deutlich. Die Lactam-Vorstufen waren wirkungslos.

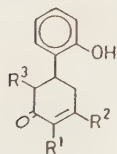
B. EXPERIMENTELLER TEIL

21. Formelverzeichnis

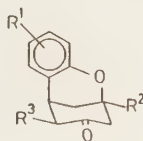
(Substanznummern fortlaufend) Die Zahlen neben den Formeln beziehen sich auf die Seiten im allgemeinen und experimentellen Teil.



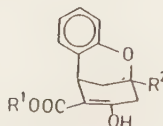
	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	
<u>6</u>	H	CH ₃	18, 152
<u>12</u>	H	C ₆ H ₅	18, 153
<u>13</u>	H	C ₂ H ₅	18, 153
<u>14</u>	OCH ₃ (3)	CH ₃	18, 153
<u>15</u>	OCH ₃ (5)	CH ₃	18, 153
<u>16</u>	H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	18, 153



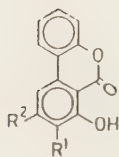
	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	
<u>25</u>	H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	24, 154
<u>33</u>	H	C ₆ H ₅	H	28, 156
<u>47</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	CO ₂ -C ₂ H ₅	35, 158
<u>48</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	H	35, 159
<u>55</u>	CH ₃	CH ₃	H	40, 161
<u>60</u>	H	C ₆ H ₅	CO ₂ -C(CH ₃) ₃	42, 163



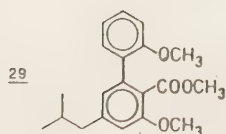
	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	
<u>11</u>	H	CH ₃	H	10, 113, 152
<u>21</u>	H	C ₂ H ₅	H	21, 153
<u>24</u>	H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	24, 154
<u>34</u>	OCH ₃ (10)	CH ₃	H	30, 157
<u>35</u>	OCH ₃ (8)	CH ₃	H	30, 157
<u>41</u>	H	CH ₃	CH ₃	31, 157
<u>42</u>	O(CH ₃) (8)	CH ₃	CH ₃	33, 158



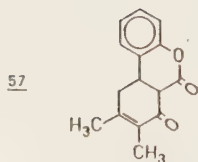
	$\underline{R^1}$	$\underline{R^2}$	
<u>61</u>	C(CH ₃) ₃	CH ₃	42, 163
<u>62</u>	C(CH ₃) ₃	C ₂ H ₅	42, 113, 163
<u>63</u>	C(CH ₃) ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	42, 164
<u>64</u>	H	C ₂ H ₅	44, 164



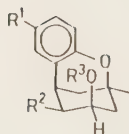
	$\frac{R^1}{H}$	$\frac{R^2}{CH_2-\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}}$	
<u>26</u>	H	$CH_2-\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	24, 155
<u>45</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	35, 160
<u>52</u>	CO ₂ -C ₂ H ₅	CH ₃	37, 160
<u>56</u>	CH ₃	CH ₃	40, 161



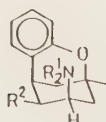
27, 155



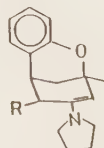
40, 113, 162



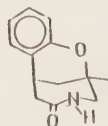
	$\frac{R^1}{H}$	$\frac{R^2}{H}$	$\frac{R^3}{H}$	
<u>65</u>	H	H	H	45, 113, 165
<u>66</u>	H	CH ₃	H	45, 113, 165
<u>67</u>	OCH ₃	CH ₃	H	45, 113, 166
<u>68</u>	H	H	$-\overset{O}{\underset{ }{C}}-CH_3$	45, 113, 166



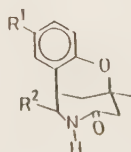
	$\frac{R^1}{NH_2}$	$\frac{R^2}{H}$	
<u>72</u>	NH ₂	H	48, 113, 167
<u>73</u>	NHC ₂ H ₅	H	48, 113, 167
<u>74</u>	N(CH ₃) ₂	H	48, 113, 168
<u>75</u>		H	48, 113, 170
<u>76</u>		CH ₃	48, 170



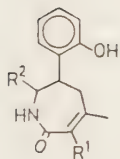
<u>77</u>	R = CH ₃	48, 171
<u>78</u>	R = H	48, 171



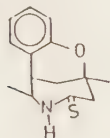
<u>86</u>		55, 172
-----------	--	---------



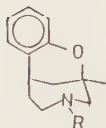
	$\frac{R^1}{H}$	$\frac{R^2}{H}$	
<u>87</u>	H	H	55, 172
<u>89</u>	H	CH ₃	55, 112, 173
<u>91</u>	OCH ₃	CH ₃	55, 174



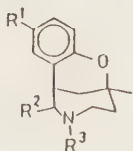
	R^1	R^2	
<u>88</u>	H	H	55,173
<u>90</u>	H	CH ₃	55,113,173
<u>95</u>	CH ₃	H	59,175



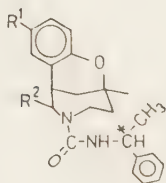
92 58,174



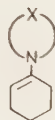
<u>96</u>	R = H	62,112,176
<u>102</u>	R = CH ₃	62,112,178



	R^1	R^2	R^3	
<u>97</u>	H	H	H	61,112,176
<u>98</u>	H	CH ₃	H	61,112,177
<u>99</u>	OCH ₃	CH ₃	H	61,112,177
<u>103</u>	H	H	CH ₃	62,112,179
<u>104</u>	H	CH ₃	CH ₃	62,112,179

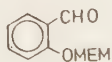


101 61,178

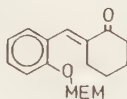


107 X = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂ 65,180

169 X = (CH₂)₄ 95,96,200



110 65,180



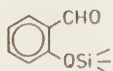
111 65,181



112 65,181



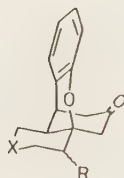
113 65,181



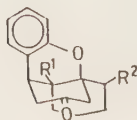
114 65,181



<u>118</u>	$\frac{X}{CH_2}$	$\frac{R}{H}$	68, 182
<u>128</u>	CH_2	CH_3	74, 103, 185
<u>154</u>	S	H	87, 191

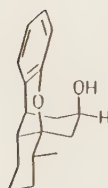


<u>121</u>	$\frac{R^1}{CH_2}$	$\frac{R^2}{H}$	98, 100, 183
<u>176</u>	$N-C(=O)-CH_3$	H	99, 204
<u>178</u>	CH_2	CH_3	100, 205

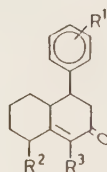


<u>127</u>	$\frac{R^1}{CH_3}$	$\frac{R^2}{H}$	80, 184
<u>142</u> , <u>143</u>	CH_3	CH_3	84, 189

129

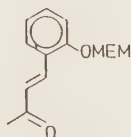


75, 113, 185,
211

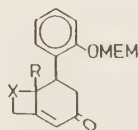


<u>130</u>	$\frac{R^1}{OH(2)}$	$\frac{R^2}{CH_3}$	$\frac{R^3}{CH_3}$	77, 186
<u>133</u>	$OH(2)$	CH_3	H	103, 186
<u>137</u>	$OH(4)$	CH_3	H	80, 188

134

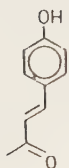


80, 187



<u>135</u>	$\frac{X}{(CH_2)_3}$	$\frac{R}{CH_3}$	80, 188
<u>171</u>	$(CH_2)_3$	H	87, 200
<u>174</u>	$(CH_2)_2$	H	99, 202
<u>175</u>	CH_2-N-CH_2 C=O CH ₃	H	99, 203

136



80,188

145



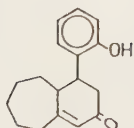
84,189

146



84,190

147



84,191

153



87,192

155



88,192



158

X = O

89,193

163

X = S

92,197

167

X = SO₂

93,199



159

X = O

89,100,193

164

X = S

92,100,197

160



91,192



161

X = S

92,194

165

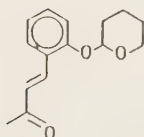
X = SO₂

93,198



162 X = S 92,100,196

166 X = SO₂ 93,199

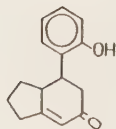


169 95,200

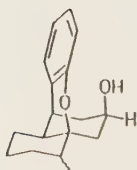


172 X = (CH₂)₂ 99,201

173 X = CH₂-N-CH₂
|
C=O
|
CH₃
99,203

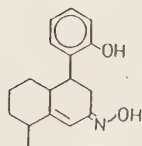


177 99,202



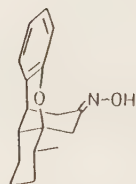
189 106,113,206

190



107,206

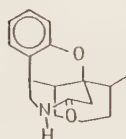
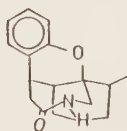
191



107,207

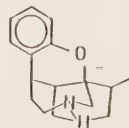
192

193



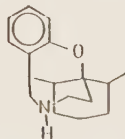
109,207

194



109,112,208

195



109,112,208

22. Allgemeine Angaben

- Schmelzpunkte: Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi, Nr. 510) und Opfer-Schaum-Gerät; die Schmelzpunkte ($^{\circ}\text{C}$) wurden nicht korrigiert.
- ^1H -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian), Bruker 400; δ -Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard.
- ^{13}C -NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer WP 80 (Hersteller Bruker), δ -Skala, ppm-Werte Tetramethylsilan als interner Standard.
- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian).
- IR-Spektren: IR-Spektrometer Acculab 6 (Hersteller Beckman). Die IR-Spektren von Flüssigkeiten wurden als Film, die von Feststoffen als KBr-Presslinge aufgenommen. Angaben in cm^{-1} .
- CHN-Analysen: CHN-Analyser-Modell 185 (Hersteller Hewlett-Packard); CHN-Rapid (Hersteller Heraeus). Ein Teil der Analysen

wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach,
ausgeführt.

Dünnschicht- DC-Fertigplatten Kieselgel 60
chromatographie: F-254 (Fa. Merck, Art.-Nr. 5715).

Säulenchromato- Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße
graphie: 0,063 - 0,200 mm (Fa. Merck, Art.-
Nr. 7734); Säulendurchmesser 28 mm,
Füllhöhe 25 cm.

Trennungen am Trennmaterial Kieselgel 60 PF 254
Chromatotron: mit $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$, Schichtdicke 1.2
bzw. 4 mm, Chromatotron Harrison Re-
search Model 7924 T

Hochdruckflüssig- Säule LiChrosorp Si 60 (250-4) (Merck),
keitschromatogra- Vorsäule Perisorp A, Waters M 6000,
phie: Differenzialrefraktometer R 401, Fest-
wellenlängendetektor Modell 440, 254 nm

Messung der Zerfallszähler Betaszint BF 800
Radioaktivität: (Hersteller Fa. Berthold).

Ausbeuten: Die Angaben beziehen sich auf die
einmal umkristallisierte, getrock-
nete Substanz, wenn nicht anders
angegeben.

23. Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

V 1) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von (2- bzw. 4-Hydroxyphenyl)-enonen

0.1 Mol Aldehyd, 0.725 Mol Keton und 4.8 g Natriumhydroxid in 200 ml Wasser wurden bei Raumtemp. 48 h gerührt. Dann wurde mit Wasser auf 1000 ml ergänzt und Kohlendioxid eingeleitet. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und aus Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

V 2) Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen mit nichtcyclischen Ketonen

Zu einer Lösung von 0.03 Mol Hydroxyphenyl-enon und 0.033 Mol Keton in 100 ml absol. Ethanol ließ man unter Kühlen (Eiswasser) und Rühren 0.063 Mol Natrium in 25 ml Ethanol zutropfen. Es wurde bei Raumtemp. 3 - 4 d weitergerührt und anschließend portionsweise bis zur leichten Trübung Wasser zugegeben. Die Isolierung der Produkte wurde wie jeweils angegeben durchgeführt.

V 3) Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von (2-Hydroxyphenyl)-enonen mit nichtcyclischen Ketonen

Zu einer Lösung von 0.01 Mol Hydroxyphenyl-enon und 0.01 Mol Keton wurden bei 50° 1 ml 40proz. Natronlauge gegeben und anschließend wie jeweils angegeben erhitzt.

V 4) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Alkoholen
aus Ketonen

Zu einer Lösung von 1.0 g (27 mmol) LiAlH_4 in 100 ml absol. Diethylether ließ man unter Rühren und Kühlen 4 mmol Keton in 40 ml absol. Diethylether zutropfen. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wurden 20 ml Wasser zugegeben und die mit MgSO_4 getrockneten Etherextrakte i. Vak. eingedampft.

V 5) Allgemeine Darstellung von Lactamen aus cyclischen
Ketonen

0.045 Mol Keton und 0.062 Mol Natriumazid wurden in 33 ml Eisessig aufgenommen und 6.6 ml H_2SO_4 tropfenweise zugegeben. Nach beendetem Schäumen wurden weitere 10 ml Eisessig zugegeben, 20 min bei Raumtemp. und dann 2 - 3 h bei 45 - 50° gerührt. Anschließend wurde das Gemisch vorsichtig zu 350 ml 10proz. Na_2CO_3 -Lösung gegeben, mit Diethylether ausgeschüttelt und die organ. Phasen mit wenig 2N-NaOH gewaschen. Die organ. Phasen wurden getrocknet und einrotiert (= Fraktion 1), die gesammelten wäßrigen Auszüge neutralisiert, mit Diethylether extrahiert und die organ. Phasen ebenfalls eingedampft (= Fraktion 2).

V 6) Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von (2-Hydroxy-
phenyl)-enonen oder 134 mit cyclischen Ketonen

0.03 Mol cycl. Keton wurden mit 0.7 g (0.03 Mol) Natrium-

hydrid in 50 ml DMSO bis zur Beendung der Wasserstoffentwicklung gerührt (ca. 3 h). Dann wurden 0.03 Mol Enon und 0.7 g (0.03 Mol) Natriumhydrid in 50 ml DMSO zugegeben. Nach 14 stdg. Rühren bei Raumtemp. unter N_2 wurde mit 500 ml Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttelt und der Extrakt mit 2N-NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Dann wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft.

V 7) Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 134 bzw. 168 mit Enaminen

0.02 Mol frisch dest. Enamin wurden mit 0.02 Mol frisch dest. Enon (134 bzw. 168) in 30 ml Toluol 24 h rückfließend erhitzt (N_2 -Begasung). Dann wurden 15 ml Pufferlösung (Essigsäure/Na-acetat/Wasser 1:1:2) zugegeben und 4 h erhitzt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt, mit verd. HCl, verd. NaOH und mit Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert.

V 8) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung C/D-trans verknüpfter anellierter Oxabenzomorphane aus 135, 171, 175 oder aus C/D-cis verknüpften Oxabenzomorphanen

0.004 Mol Ausgangssubstanz wurden in 20 ml THF gelöst und 10 ml conc. HCl zugetropft. Anschließend wurde 4 d bei Raumtemp. gerührt und i. Vak. eingedampft.

V 9) Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Dibenzoyl-
tartraten zur pharmakologischen Testung

Zu einer Lösung von 0.0015 Mol Amin in 10 ml Diethylether absol. ließ man unter Rühren 0.00075 Mol Dibenzoyl-L(+)-weinsäure in 10 ml absol. Diethylether zutropfen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

4-(2-Hydroxyphenyl)-trans-3-buten-2-on ²⁴⁾ (6)

Aus Salicylaldehyd und Aceton nach V 1: Farblose Kristalle, Schmp. 138°, Ausb. 9.72 g (60%).

2H-5,6-Dihydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin-4(3H)-on
(11)

Aus 6 und Acetessigsäureethylester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 135°, Ausb. 3.5 g (58%). $C_{13}H_{14}O_2$ (202.3)
Ber. C 77.2 H 6.98; Gef. C 77.0 H 6.94 Mol.-Masse 202 (ms). - IR (KBr): 2970, 1705, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.5 (s, 3H), 2.2 (d, J=3Hz, 2H), 2.6 (s-breit, 2H), 2.62 (d, J=6Hz, 2H), 3.32 (q, J=2Hz, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 28.8 (q), 32.8 (d), 34.8 (t), 48.9 (t), 53.7 (t), 76.6 (s), 116.6 (d), 120.4 (d), 123.9 (s), 128.3 (d), 128.4 (d), 152.5 (s), 207.7 (s).

3-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-trans-2-propen-1-on²⁷⁾ (12)

Aus Salicylaldehyd und Acetophenon nach V 1: Gelbe Blättchen, Schmp. 141°, Ausb. 9.41 g (42%).

1-(2-Hydroxyphenyl)-trans-1-penten-3-on²⁷⁾ (13)

Aus Salicylaldehyd und Butan-2-on nach V 1: Farblose Kristalle, Schmp. 116°, Ausb. 11.6 g (66%).

4-(2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-trans-3-buten-2-on²⁷⁾ (14)

Aus 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd und Aceton nach V 1: Gelbe Kristalle, Schmp. 55°, Ausb. 6.72 g (35%).

4-(2-Hydroxy-5-methoxy-phenyl)-trans-3-buten-2-on²⁷⁾ (15)

Aus 2-Hydroxy-5-methoxy-benzaldehyd und Aceton nach V 1: Gelbe Kristalle, Schmp. 110°, Ausb. 10.7g (55.7%).

1-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-trans-1-hexen-3-on²⁷⁾ (16)

Aus Salicylaldehyd und 4-Methyl-pentan-2-on nach V 1: Farblose Kristalle, Schmp. 108°, Ausb. 12.4 g (61%).

2H-2-Ethyl-5,6-dihydro-2,6-methano-1-benzoxocin-4(3H)-on (21)

Aus 13 und Acetessigsäureethylester nach V 2: Der Nieder-

schlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 94°, Ausb. 1.62 g (25%). $C_{14}H_{16}O_3$ (216.3) Ber.

C 77.7 H 7.46; Gef. C 77.6 H 7.34 Mol.-Masse 216 (ms). -

IR (KBr): 2980, 1700, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.08 (t, $J=7Hz, 3H$), 1.82 (q, $J=7Hz, 2H$), 2.23 (d, $J=3Hz, 2H$), 2.6 (d, $J=8Hz, 2H$), 2.65 (s-breit, 2H), 3.42 (q, $J=3Hz, 1H$), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

0.26 g 64 (0.0001 Mol) wurden in der Trockenpistole 20 min bei 120° erhitzt. Es entstand quantitativ 21.

2H-5,6-Dihydro-2-isobutyl-2,6-methano-1-benzoxocin-4(3H)-on
(24)

Aus 16 und Acetessigsäureethylester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kri-

stalle, Schmp. 99°, Ausb. 0.88 g (12%). $C_{16}H_{20}O_2$ (244.3)

Ber. C 78.6 H 8.25, Gef. C 78.4 H 7.93 Mol.-Masse 244

(ms). - IR (KBr): 2980, 1705, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$):

1.05 (dd, $J=7Hz, 2Hz, 6H$), 1.55 (d, $J=5Hz, 2H$), 1.7 - 2.2 (m, 1H),

2.2 (d, $J=3Hz, 2H$), 2.6 (d, $J=10Hz, 2H$), 2.62 (s-breit, 2H),

3.4 (m, 1H), 6.65 - 7.35 (m, 4H).

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-isobutyl-2-cyclohexen-1-on (25)

Aus 16 und Acetessigsäureethylester nach V 3: Es wurde unter N_2 1 h rückfließend erhitzt, zur abgekühlten Lösung Wasser gegeben, mit Diethylether ausgeschüttelt, der ge-

trocknete organische Extrakt i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen. Die langsam ausfallenden Kristalle wurden aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 117°, Ausb. 0.61 g (25%).

$C_{16}H_{20}O_2$ (244.3) Ber. C 78.6 H 8.25; Gef. C 78.6 H 8.36 Mol.-Masse 244 (ms). - IR (KBr): 3230, 2980, 1640, 1610 cm^{-1} . - 1H -NMR (d_6 -DMSO): 0.9 (d, J=6Hz, 6H), 1.55 - 2.2 (m, 1H), 2.1 (d, J=4Hz, 2H), 2.3 - 2.7 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H), 9.5 (m, 1H, H/D-Tausch).

1-Hydroxy-3-isobutyl-9-oxaphenanthren-10-on (26)

Aus 16 und Acetessigsäureethylester unter Lufteinleiten nach V 2: Der Niederschlag wurde isoliert und aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 100°, Ausb. 1.2 g (15%). $C_{17}H_{16}O_3$ (286.3) Ber. C 76.1 H 6.01; Gef. C 76.0 H 6.12 Mol.-Masse 268 (ms). - IR (KBr): 3100, 2970, 1680, 1630, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0 (d, J=6Hz, 6H), 1.5 - 2.3 (m, 1H), 2.62 (d, J=7Hz, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.3 - 7.6 (m, 4H), 8.1 (m, 1H), 11.33 (s, 1H, H/D-Tausch).

4-Isobutyl-2-methoxy-6-(2-methoxyphenyl)-benzoesäuremethyl-
ester (29)

Zu einer Suspension von 3.37 g (0.06 Mol) gepulvertem KOH in 20 ml absol. DMSO wurden nacheinander 1.35 g (0.005 Mol) 26 und 4.35 g (0.03 Mol) Methyljodid gegeben, dann wurde

1 h bei Raumtemp. gerührt und Wasser zugesetzt. Dann wurde die organische Schicht abgetrennt, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand kugelrohrdestilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0.02} 235°, Ausb. 1.38 g (83.5%). $C_{20}H_{24}O_4$ (328.4) Ber. C 73.2 H 7.37; Gef. C 73.2 H 7.34 Mol.-Masse 328 (ms). - IR (NaCl): 2980, 1740, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,95 (d, J=6Hz, 6H), 1.6 - 2.1 (m, 1H), 2.5 (d, J=6Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.7 - 7.4 (m, 6H).

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-cyclohexen-1-on (33)

Aus 12 und Acetessigsäureethylester nach V 3: Es wurde unter N_2 0.5 h rückfließend erhitzt, die abgekühlte Lösung bis zur leichten Trübung mit Wasser versetzt und das abgeschiedene Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 170°, Ausb. 1.2 g (45%). $C_{18}H_{16}O_2$ (264.3) Ber. C 81.8 H 6.10; Gef. C 81.8 H 6.10 Mol.-Masse 264 (ms). - IR (KBr): 3200, 1630, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR (d_6 -DMSO): 2.5 - 3.2 (m, 4H), 3.7 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 - 7.9 (m, 10H). - ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): 33.7 (d), 34.6 (t), 41.8 (t), 115.4 (d), 119.3 (d), 124.2 (d), 126.3 (d), 127.2 (d), 127.5 (d), 128.8 (d), 129.4 (s), 130.1 (d), 138.3 (s), 154.9 (s) 159.1 (s), 198.8 (s).

2H-5,6-Dihydro-10-methoxy-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin-
4(3H)-on (34)

Aus 14 und Acetessigsäureethylester nach V 3: Es wurde 8 h rückfließend erhitzt, die abgekühlte Lösung mit Wasser bis zur leichten Trübung versetzt und der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 154°, Ausb. 0.81 g (35%). $C_{14}H_{16}O_3$ (232.3) Ber. C 72.4 H 6.94; Gef. C 72.5 H 6.85 Mol.-Masse 232 (ms). - IR (KBr): 2990, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.65 (s,3H), 2.2 (d,J=3Hz, 2H), 2.6 (m,4H), 3.4 (m,1H), 3.85 (s,3H), 6.5 - 6.95 (m,3H).

2H-5,6-Dihydro-8-methoxy-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin-
4(3H)-on (35)

Aus 15 und Acetessigsäureethylester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Toluol/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 119°, Ausb. 1.7 g (25%). $C_{14}H_{16}O_3$ (232.3) Ber. C 72.4 H 6.94; Gef. C 72.5 H 6.78 Mol.-Masse 232 (ms). - IR (KBr): 2980, 1710 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.52 (s,3H), 2.2 (d,J=3Hz,2H), 2.65 (s-breit, 2H), 2.68 (d, J=8Hz,2H), 3.35 (m,1H), 3.8 (s,3H), 6.5 - 6.9 (m,3H).

2H-5,6-Dihydro-2,5-dimethyl-2,6-methano-1-benzoxocin-4(3H)-
on (41)

Aus 6 und 2-Methylacetessigester nach V 2: Der Niederschlag

wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 110° , Ausb. 2.46 g (38%). $C_{14}H_{16}O_2$ (216.3) Ber. C 77.7 H 7.46; Gef. C 77.7 H 7.50 Mol.-Masse 216 (ms). - IR (KBr): 2980, 1710, 1595 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.07 (d, J=7Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.33 (d, J=3Hz, 2H), 2.5 - 2.95 (m, 3H), 3.15 (q, J=3Hz, 4H), 6.65 - 7.35 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 12.4 (q), 28.6 (q), 36.5 (t), 39.6 (d), 49.3 (d), 53.3 (t), 77.7 (s), 116.3 (d), 119.1 (d), 120.8 (s), 128.4 (d), 130.1 (d), 152.7 (s), 208.8 (s).

2H-5,6-Dihydro-8-methoxy-2,5-dimethyl-2,6-methano-1-benzoxo-
cin-4-(3H)-on (42)

Aus 15 und 2-Methylacetessigester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 98° , Ausb. 3.30 g (45%). $C_{15}H_{18}O_3$ (246.3) Ber. C 72.5 H 8.12; Gef. C 72.6 H 7.90 Mol.-Masse 246 (ms). - IR (KBr): 2980, 1710, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.1 (d, J=7Hz, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.25 (d, J=3Hz, 2H), 2.55 (s-breit, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.05 (q, J=3Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.5 (q, J=2Hz, 1H), 6.7 (s, 2H).

6-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-3-phenyl-3-cyclohexen-
carbonsäureethylester (47)

Zu einer Lösung von 4.86 g (0.03 Mol) 6 und 5.76 g (0.03 Mol)

4-Phenyl-3-oxo-buttersäuremethylester in 100 ml absol. Ethanol ließ man unter Kühlen (Eis) und Rühren 1.5 g (0.063 Mol) Na in 25 ml Ethanol tropfen. Es wurde unter N_2 3 d bei Raumtemp. gerührt, mit konz. HCl auf pH 3 eingestellt und der dann entstandene Niederschlag aus Toluol/Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 149° , Ausb. 2.9 g (28.0%). $C_{22}H_{22}O_4$ (350.4) Ber. C 75.4 H 6.33; Gef. C 75.4 H 6.31 Mol.-Masse 350 (ms). - IR (KBr): 3230, 1705, 1660, 1630, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.15 (t, J=7Hz, 3H), 1.65 (m, 1H, H/D-Tausch), 1.9 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.95 - 4.35 (m, 4H), 6.5 - 7.7 (m, 9H).

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-methyl-2-phenyl-2-cyclohexenon (48)

Zu einer Lösung von 4.86 g (0.03 Mol) 6 und 5.76 g (0.03 Mol) 4-Phenyl-3-oxo-buttersäuremethylester in 100 ml absol. Ethanol ließ man unter Kühlen (Eis) und Rühren 1.5 g (0.063 Mol) Na in 25 ml Ethanol tropfen. Es wurde unter N_2 3 d bei Raumtemp. und 1 d unter Rückflußkochen weitergerührt, mit konz. HCl auf pH 3 eingestellt und der Niederschlag aus Toluol/Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 204° , Ausb. 6.3 g (75.5%), $C_{19}H_{18}O_2$ (278.3) Ber. C 82.0 H 6.52; Gef. C 82.1 H 6.52 Mol.-Masse 278 (ms). - IR (KBr): 3080, 1640, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.8 (s, 3H), 2.3 - 3.0 (m, 5H), 6.7 - 7.6 (m, 10H).

1-Hydroxy-3-methyl-2-phenyl-9-oxaphenanthren-10 (10aH)-on (45)

Zu 4.86 g (0.03 Mol) 6 und 5.76 g (0.03 Mol) 4-Phenyl-3-oxo-buttersäuremethylester in 100 ml absol. Ethanol ließ man unter Kühlen und Rühren Natriumethanolat [1.5 g Na (0.063 Mol) in 25 ml Ethanol] zutropfen. Es wurde unter Lufteinleiten 3 d bei Raumtemp. und 1 d unter Rückfluß gerührt, bis zur leichten Trübung Wasser zugesetzt und der Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 176°, Ausb. 2.22 g (24.5%). $C_{20}H_{14}O_3$ (302.3) Ber. C 79.4 H 4.67; Gef. C 79.4 H 4.68 Mol.-Masse 302 (ms). - IR (KBr): 3060, 1670, 1630, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.25 (s, 3H), 7.3 - 7.7 (m, 9H), 8.0 - 8.2 (m, 1H), 11.65 (s, 1H, H/D-Tausch).

1-Hydroxy-3-methyl-10H-10-oxo-9-oxaphenanthren-2-carbonsäureethylester (52)

Zu einer Lösung von 4.86 g (0.03 Mol) 6 und 5.22 g (0.03 Mol) Acetondicarbonsäuredimethylester in 100 ml absol. Ethanol ließ man unter Kühlen und Rühren Natriumethanolatlösung [1.5 g Na (0.063 Mol) in 25 ml Ethanol] zutropfen. Es wurde unter Lufteinleiten 3 d bei Raumtemp. und 1 d unter Rückfluß gerührt, der Niederschlag mit Chloroform und 2N HCl ausgeschüttelt, die getrocknete organische Schicht einrotiert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 141°, Ausb.

2.3 g (25.8%). $C_{17}H_{14}O_5$ (298.3) Ber. C 68.4 H 4.73;
Gef. C 68.4 H 4.76 Mol.-Masse 298 (ms). - IR (KBr):
3040, 2995, 1720, 1660, 1625, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$):
1.45 (t, J=7Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.5 (q, J=7Hz, 2H), 7.2 -
7.65 (m, 4H), 8.05 (m, 1H), 11.65 (s, 1H, H/D-Tausch). -
 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 14.2 (q), 20.7 (q), 61.5 (t), 104.2 (s),
113.5 (d), 117.6 (s), 117.7 (d), 123.3 (d), 123.3 (d),
125.1 (d), 131.0 (s), 135.6 (s), 146.0 (s), 150.9 (s),
159.7 (s), 164.8 (s), 166.3 (s).

5-(2-Hydroxyphenyl)-2,3-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (55)

Aus Propionyllessigsäureethylester und 6: Die nach Abtrennen von 57 erhaltene Mutterlauge wurde bis zur Trübung eingeeengt, der dann entstandene Niederschlag aus wenig Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 159°, Ausb. 4.8 g (72%). $C_{14}H_{16}O_2$ (216.3) Ber. C 77.7 H 7.46;
Gef. C 77.7 H 7.49 Mol.-Masse 216 (ms). - IR (KBr): 3180,
1640, 1620, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR (d_6 -Aceton): 1.8 (s, 3H),
2.0 (s, 3H), 2.4 - 2.8 (m, 4H), 3.3 - 4.0 (q, J=8Hz, 1H), 6.8 -
7.4 (m, 4H), 8.5 (s, 1H, H/D-Tausch).

1-Hydroxy-2,3-dimethyl-9-oxaphenanthren-10-on (56)

Aus Propionyllessigsäureethylester und 6 unter Lufteinleiten nach V 2: Das Reaktionsgemisch wurde mit 2N HCl auf pH 6-7

eingestellt und der Niederschlag aus Isopropanol/Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 170° , Ausb. 0.5 g (6.7%). $C_{15}H_{12}O_3$ (240.3) Ber. C 75.0 H 5.03; Gef. C 75.0 H 5.07 Mol.-Masse 240 (ms). - IR (KBr): 3400, 1670, 1630, 1610 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 7.3 - 7.6 (m, 4H), 7.9 - 8.15 (m, 1H), 11.65 (s, 1H, H/D-Tausch).

4,4a-Dihydro-2,3-dimethyl-9-oxaphenanthren-1(10aH)-10-dion
(57)

Aus Propionyllessigsäureethylester und 6 nach V 2: Das Reaktionsgemisch wurde unter N_2 mit 2N HCl auf pH 6 - 7 eingestellt, dann der entstandene Niederschlag unter N_2 abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. $95 - 96^{\circ}$, Ausb. 1.2 g (16%). $C_{15}H_{14}O_3$ (242.3) Ber. C 74.4 H 5.82; Gef. C 74.3 H 5.83 Mol.-Masse 242 (ms). - IR (KBr): 2960, 1640, 1590, 1570 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.9 (s-breit, 3H), 2.05 (s-breit, 3H), 2.6 (d, $J=6Hz$, 2H), 3.6 - 4.3 (m, 1H), 6.9 - 7.5 (m, 4H), 13.3 (s, 3/4 H, H/D-Tausch). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 10.9 (q), 20.7 (q), 21.4 (q), 30.6 (t), 36.9 (d), 51.6 (d), 87.5 (s), 117.1 (d), 117.3 (d), 123.5 (s), 124.2 (s), 124.5 (s), 124.8 (d), 125.5 (d), 126.6 (s), 128.1 (d), 129.1 (d), 131.1 (s), 145.7 (s), 150.6 (s), 151.4 (s), 152.4 (s), 164.7 (s), 168.3 (s), 172.5 (s), 190.0 (s).

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-cyclohexen-1-on-6-carbon-
säure-t-butylester (60)

Aus 12 und Acetessigsäure-t-butylester nach V 2: Kristalle aus Methanol, Schmp. 142°, Ausb. 8.4 g (77%). $C_{23}H_{24}O_4$ (364.4) Ber. C 75.8 H 6.64; Gef. C 75.7 H 6.71 Mol.-Masse 364 (ms). - IR (KBr): 3240, 2980, 1700, 1660, 1640, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.25 (d,9H), 3.0 - 4.0 (m, 4H), 6.5 (m,1H), 6.7 - 7.7 (m,10H,1H H/D-Tausch).

2H-3,6-Dihydro-2-methyl-4-hydroxy-2,6-methano-1-benzoxocin-
5-carbonsäure-t-butylester (61)

Aus 6 und Acetessigsäure-t-butylester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 122°, Ausb. 4.9 g (54%). $C_{18}H_{22}O_4$ (302.3) Ber. C 71.5 H 7.33; Gef. C 71.2 H 7.39 Mol.-Masse 302 (ms). - IR (KBr): 2990, 1650, 1620, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR: 1.55 (s,3H), 1.6 (s,9H), 2.0 (d,J=3Hz,2H), 2.6 (s-breit,2H), 3.83 (t,J=3Hz,1H), 6.6 - 7.3 (m,4H), 12.32 (s,1H,H/D-Tausch).

2H-2-Ethyl-3,6-dihydro-4-hydroxy-2,6-methano-1-benzoxocin-5-
carbonsäure-t-butylester (62)

Aus 13 und Acetessigsäure-t-butylester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 105°, Ausb. 3.3 g (35%). $C_{19}H_{24}O_4$ (316.3)

Ber. C 72.1 H 7.65; Gef. C 72.1 H 7.69 Mol.-Masse 316 (ms). - IR (KBr): 2990, 1650, 1620, 1600 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.0 (t, J=7Hz, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.6 (q, J=7Hz, 2H), 1.9 (d, 2H), 2.6 (s-breit, 2H), 3.85 (t, J=3Hz, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H), 12.35 (s, 1H, H/D-Tausch).

2H-3,6-Dihydro-4-hydroxy-2-isobutyl-2,6-methano-1-benzoxocin-5-carbonsäure-t-butylester (63)

Aus 16 und Acetessigsäure-t-butylester nach V 2: Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 123°, Ausb. 3.0 g (29%). $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (344.4) Ber. C 73.2 H 8.19; Gef. C 73.2 H 8.21 Mol.-Masse 344 (ms). - IR (KBr): 2980, 1650, 1620, 1600 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05 (d, J=6Hz, 6H), 1.55 u. 1.65 (2s-breit, 9H), 1.4 - 2.0 (m, 1H), 1.7 (d, J=4Hz, 2H), 2.0 (d, J=3Hz, 2H), 2.65 u. 2.75 (2s-breit, 2H), 3.4 (m, 2/7 H), 3.9 (t, J=3Hz, 1H), 6.65 - 7.35 (m, 4H), 12.35 (s, 5/7 H, H/D-Tausch).

2H-2-Ethyl-3,6-dihydro-4-hydroxy-2,6-methano-1-benzoxocin-5-carbonsäure (64)

0.95 g (0.003 Mol) 62 wurden in 5 ml Trifluoressigsäure 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 20 ml Wasser zugesetzt; es wurde mit Ether extrahiert, die getrocknete organische Schicht i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Toluol

umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 118° (Zers.), Ausb. 0.53 g (68%). $C_{15}H_{16}O_4$ (260.3) Ber. C 69.2 H 6.20; Gef. C 69.1 H 6.24 Mol.-Masse 260 (ms). - IR (KBr): 3020, 2980, 2640, 1655, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.05 (t, $J=7Hz$, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.95 (d, $J=3Hz$, 2H), 2.65 (s-breit, 2H), 3.95 (t, $J=3Hz$, 1H), 6.65 - 7.45 (m, 4H), 10.05 (m, 1H, H/D-Tausch), 11.8 (m, 1H, H/D-Tausch).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin-4-ol
(65)

0,81 g (0.004 Mol) 11 wurden nach V 4 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Methanol/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 81°, Ausb. 0.4 g (80%). $C_{13}H_{16}O_2$ (204.3) Ber. C 76.4 H 7.90; Gef. C 76.5 H 7.86 Mol.-Masse 204 (ms). - IR (KBr): 3550, 2940, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.35 (m, 1H, H/D-Tausch), 1.45 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 3.1 (q, $J=3Hz$, 1H), 4.0 (m, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-2,5-dimethyl-2,6-methano-1-benzoxocin-4-ol (66)

0.83 g (0.004 Mol) 41 wurden nach V 4 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 69°, Ausb. 0.68 g (78%). $C_{14}H_{18}O_2$ (218.3) Ber. C 77.0 H 8.31; Gef. C 77.2 H 8.34 Mol.-Masse 218 (ms). - IR (KBr): 3380, 2940, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0 (m, 1H, H/D-Tausch), 1.1 (d, $J=7Hz$, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.7 (m, 1H),

1.9 (m,4H), 2.7 (q,J=3Hz,1H), 3.8 (m,1H), 6.7 - 7.3 (m,4H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-8-methoxy-2,5-dimethyl-2,6-methano-1-benzoxocin-4-ol (67)

0.99 g (0.004 Mol) 42 wurden nach V 4 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 89°, Ausb. 0.74 g (75%). $C_{15}H_{20}O_3$ (248.3) Ber. C 72.6 H 8.12; Gef. C 72.7 H 8.00 Mol.-Masse 248 (ms). - IR (KBr): 3560, 2920, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.2 (d, J=7Hz,3H), 1.5 (s,3H), 1.7 (m,1H,H/D-Tausch), 1.9 (m,4H), 1.7 - 2.2 (m,1H), 2.73 (q,J=3Hz,1H), 3.8 (s,3H), 3.85 (m,1H), 6.65 (d,J=2Hz,1H), 6.8 (s,2H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocinyl-4-methyl-carboxylat (68)

1.0 g (0.005 Mol) 65, 25 g Acetanhydrid und 12 g Pyridin wurden 1.5 h rückfließend erhitzt, einrotiert und der Rückstand aus wenig Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 96°, Ausb. 0.77 g (64%). $C_{15}H_{18}O_3$ (246.3) Ber. C 73.2 H 7.37; Gef. C 73.2 H 7.28 Mol.-Masse 246 (ms). - IR (KBr): 2920, 1720, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.4 (s,3H), 1.5 (s,3H), 1.8 - 2.5 (m,6H), 3.1 (m,1H), 5.1 (m,1H), 6.65 - 7.35 (m,4H).

2H-4(a)-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin (72)

Eine Lösung von 2.02 g (0.01 Mol) 11, 7.7 g (0.1 Mol) Ammoniumacetat und 0.5 g (0.007 Mol) Natriumcyanoborhydrid in 30 ml absol. Methanol wurden mit Molekularsieb (3 Å) bei Raumtemp. 3 d geschüttelt. Dann wurde mit konz. HCl auf pH 1 - 2 eingestellt, das Filtrat mit 2N NaOH alkalisch gemacht, mit Chloroform ausgeschüttelt und die getrockneten organischen Extrakte i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde kugelrohrdestilliert. Farbloses Öl, Sdp. _{0.15} 75°, Ausb. 0.5 g (25%). $C_{13}H_{17}NO$ (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 6.89; Gef. C 76.8 H 8.40 N 6.83 Mol.-Masse 203 (ms). - IR (NaCl): 3380, 2950, 1580 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.4 (s, 2H, H/D-Tausch), 1.45 (s, 3H), 1.5 - 2.2 (m, 6H), 3.0 - 3.4 (m, 2H), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

2H-4(a)-Ethylamino-3,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin (73)

Eine Lösung von 2.02 g (0.01 Mol) 11 und 4.5 g (0.01 Mol) Ethylamin in 30 ml absol. Methanol wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff (trocken) auf pH 6 eingestellt und nach Zugabe von 0.5 g (0.007 Mol) Natriumcyanoborhydrid 4 d mit Molekularsieb (3 Å) geschüttelt. Isolierung wie unter 72 angegeben. Farbloses Öl, Sdp. _{0.05} 85°, Ausb. 0.81 g (35%). $C_{15}H_{21}NO$ (231) Hydrochlorid $C_{15}H_{22}NOCl$

(267.8), Schmp. 220°, Ber. C 71.2 H 8.74 N 5.52; Gef. C 71.4 H 8.58 N 5.46 Mol.-Masse 231 (ms). - IR (NaCl): 3180, 2960, 1590 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.7 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.1 (m, 1H, H/D-Tausch), 1.45 (s, 3H), 1.85 (m, 4H) 2.15 (m, 2H), 2.30 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.05 (m, 2H), 6.8 - 7.3 (m, 4H).

2H-4(a)- Dimethylamino-3,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin (74)

Eine Lösung von 2.02 g (0.01 Mol) 11, 11.25 g (0.1 Mol) Dimethylaminlösung (wäßrig, 40proz.) und 0.5 g (0.007 Mol) Natriumcyanoborhydrid in 30 ml absol. Methanol wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff auf pH 6 einge-

stellt und nach Zugabe weiterer 0.5 g Natriumcyanoborhydrid (0.007 Mol) 4 d mit Molekularsieb (3 Å) geschüttelt.

Isolierung wie bei 72 angegeben. Farbloses Öl, Sdp. 0.05 135°, Ausb. 1.04 g (45%). $C_{15}H_{21}NO$ (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.05; Gef. C 77.7 H 9.03 N 6.37 Mol.-Masse 231 (ms). - IR (NaCl): 2960, 2780, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.5 (s, 3H), 1.6 - 2.0 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 29.3 (q), 30.0 (d), 32.7 (t), 33.1 (t), 37.8 (t), 42.1 (2q), 56.1 (d), 73.8 (s), 116.4 (d), 119.4 (d), 127.1 (d), 128.5 (d), 129.2 (s), 153.4 (s).

2H-4(a)-(4-Methylpiperazino)-3,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-
2,6-methano-1-benzoxocin (75)

Eine Lösung von 2.02 g (0.01 Mol) 11 und 10.0 g N-Methylpiperazin (0.1 Mol) in 30 ml absol. Methanol wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff (trocken) auf pH 6 eingestellt und nach Zugabe von 0.5 g Natriumcyanoborhydrid (0.007 Mol) 4 d mit Molekularsieb (3 Å) geschüttelt. Die Isolierung erfolgte analog 72. Farblose Kristalle, Schmp. 69°, Sdp._{0.008} 135° (Kugelrohr), Ausb. 1.63 g (57%).

C₁₈H₂₆N₂O (268.4) Ber. C 75.5 H 9.15 N 9.78; Gef. C 75.5 H 9.15 N 9.89 Mol.-Masse 286 (ms). - IR (NaCl): 2920, 2800, 1600 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.4 (s, 3H), 1.8 (d, J=3Hz, 2H), 2.0 (m, 5H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (m, 8H), 3.0 (m, 1H), 6.7 - 7.2 (m, 4H).

2H-4-Pyrrolidino-3,4,5,6-tetrahydro-2,5-dimethyl-2,6-methano-
1-benzoxocin (76)

0.200 g (0.00075 Mol) 77 und 0.250 g (0.0065 Mol) NaBH₄ in 5 ml absol. Methanol wurden 90 min bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde dem Reaktionsgemisch 1N NaOH zugegeben, mit Diethylether ausgeschüttelt und die organ. Phasen i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde am Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 160° (Kugelrohr), Schmp. 48°, Ausb. 0.19 g (94%). C₁₇H₂₅NO (271.3) Ber. C 79.7 H 9.28 N 5.16; Gef. C 79.7 H 9.15 N 5.25 Mol.-Masse 271 (ms). -

IR (NaCl): 2985, 2890, 1600 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.1 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.15 - 1.6 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.6 - 2.5 (m, 10H), 2.7 (m, 1H), 6.5 - 7.25 (m, 4H).

2H-4-Pyrrolidino-5,6-dihydro-2,5-dimethyl-2,6-methano-1-benzoxocin (77)

3.2 g (0.015 Mol) 41 und 2.13 g (0.030 Mol) Pyrrolidin in 15 ml absol. Toluol wurden 14 h am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wurde das Toluol im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 112° , Ausb. 3.87 g (96%). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$ (269.3) Ber. C 80.3 H 8.61 N 5.20; Gef. C 80.2 H 8.72 N 5.31 Mol.-Masse 269 (ms). - IR (NaCl): 2990, 1610, 1580 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.3 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.6 - 2.1 (m, 5H), 2.5 - 3.3 (m, 7H), 4.05 (s, 1H), 6.6 - 7.35 (m, 4H).

2H-4-Pyrrolidino-5,6-dihydro-2-methyl-2,6-methano-1-benzoxocin (78)

3.0 g (0.015 Mol) 11 wurden analog der Vorschrift zur Darstellung von 77 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 112° , Ausb. 3.63 g (95%). $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ (255.3) Ber. C 80.0 H 8.29 N 5.49; Gef. C 80.0 H 8.25 N 5.59 Mol.-Masse 255 (ms). - IR (KBr): 2980, 2960, 1610, 1570 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.6 (s, 3H), 1.65 - 2.0 (m, 6H), 2.52 (m, 2H), 3.07 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 3.0 - 3.3 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 6.7 - 7.35 (m, 4H).

5H-2,3,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2,7-methano-1,4-benzoxazonin-
5-on (86)

Aus 11 nach V 5: Fraktion 1 (5.08 g 86 + 87 $\hat{=}$ 52 %) wurde sooft aus Ethylacetat umkristallisiert, bis im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur noch ein Methylsignal zu erkennen war. Farblose Kristalle, Schmp. 165° . $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.8 H 6.96 N 6.45; Gef. C 71.7 H 6.91 N 6.46 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (KBr): 3200, 3080, 2980, 1650, 1580 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (s, 3H), 2.1 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 2.85 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.1 - 3.4 (m, 3H), 6.05 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-2-methyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-
4-on (87)

Aus 11 nach V 5: Fraktion 1 (5.08 g 86 + 87 $\hat{=}$ 52 %) wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde eingeengt, und der entstehende Niederschlag wiederum abfiltriert und schließlich einrotiert. Dieser Rückstand wurde mehrere Male aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 146° . $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.8 H 6.96 N 6.45; Gef. C 71.6 H 6.92 N 6.47 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (KBr): 3200, 3080, 2980, 1650, 1580 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.5 (s, 3H), 2.1 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 2.8 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 6.0 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7 - 7.35 (m, 4H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-6-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-azepin-2-(1H)-on (88)

Aus 11 nach V 5: Die getrocknete Fraktion 2 wurde einrotiert und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 187°, Ausb. 2.05 g (21%). $C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.8 H 6.96 N 6.45; Gef. C 71.5 H 7.02 N 6.52 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (KBr): 3280, 1660, 1610, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.8 (s, 3H), 2.6 (d, J=7Hz, 2H), 3.5 - 4.1 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 6.8 - 7.4 (m, 4H), 8.7 (m, 1H, H/D-Tausch), 11.4 (m, 1H, H/D-Tausch).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-4-on (89)

Aus 41 nach V 5: Fraktion 1 wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 164°, Ausb. 6.34 g (61%). $C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.06; Gef. C 73.0 H 7.14 N 6.01 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (KBr): 3280, 3040, 2950, 1650, 1580 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, J=7Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.15 (d, J=7Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.2 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7 - 7.35 (m, 4H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-6-(2-hydroxyphenyl)-4,7-dimethyl-azepin-(1H)-on (90)

Aus 41 nach V 5: Die getrocknete Fraktion 2 wurde einrotiert

und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 173°, Ausb. 0.42 g (4%). $C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.06; Gef. C 72.7 H 7.37 N 6.11 Mol.-Masse 231 (ms). - IR (KBr): 3200, 1645, 1610, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR (Pyridin- d_5): 1.3 (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.45 (dd, J=16Hz, 4Hz, 1H), 2.95 (dd, J=15Hz, 6Hz, 1H), 3.6 - 4.4 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.85 - 7.55 (m, 4H), 8.45 (m, 1H, H/D-Tausch), 11.5 (m, 1H, H/D-Tausch).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-9-methoxy-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-4-on (91)

Aus 42 nach V 5: Fraktion 1 wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 194°, Ausb. 8.25 g (70.2%). $C_{15}H_{19}NO_3$ (261.3) Ber. C 68.9 H 5.36 N 7.33; Gef. C 69.1 H 7.15 N 5.43 Mol.-Masse 261 (ms). - IR (KBr): 3210, 3080, 2990, 1655 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, J=7Hz, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.15 (d, J=4Hz, 2H), 2.8 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 5.45 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.55 (m, 1H), 6.8 (d, J=2Hz, 2H).

4H-2,3,6,7-Tetrahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin-4-thion (92)

1.15 g (0.005 Mol) 89 und 1.01 g (0.0025 Mol) Lawesson-Reagenz⁴²⁾ in 5 ml HMPA werden 2 h bei 100 °C erhitzt. Anschließend läßt man abkühlen, gibt 20 ml Wasser zu, saugt

das abgeschiedene Produkt ab und kristallisiert aus Ethylacetat um. Farblose Kristalle, Schmp. 198°, Ausb. 1.12 g (92%). $C_{14}H_{17}NOS$ (247.4) Ber C 68.0 H 6.93 N 5.66 S 12.96; Gef. C 68.0 H 6.84 N 5.74 S 12.86 Mol.-Masse 247 (ms). - IR(KBr): 3200, 2980, 1590, 1550, 1480 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.45 (d, J=7Hz, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.15 (d, J=4Hz, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (d, J=15Hz, 1H), 3.75 (d, J=15Hz, 1H), 4.0 (q, J=8Hz, 1H), 6.75 - 7.3 (m, 5H).

2H-3,4,5,6-Tetrahydro-6-(2-hydroxyphenyl)-3,4-dimethyl-azepin-2-(1H)-on (95)

Zu 0.045 Mol 55 und 0.062 Mol Natriumazid in 70 ml Eisessig wurden unter Kühlung 6.6 ml H_2SO_4 konz. zugetropft. Nach beendetem Schäumen wurde 1 h bei 50 °C gerührt, nochmals 0.062 Mol Natriumazid und 6.6 ml Eisessig zugegeben und eine weitere Stunde bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig zu 350 ml einer 10%igen Na_2CO_3 -Lösung gegeben, mit Diethylether extrahiert und die getrockneten Etherphasen einrotiert. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 188°, Ausb. 4.85 g (46.7%). $C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.06; Gef. C 72.4 H 7.39 N 6.34 Mol.-Masse 231 (ms). - IR (KBr): 3250, 3180, 1645, 1610, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR (Pyridin- d_5): 1.8 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.62 (dd, J=6.5Hz, 5.5Hz, 1H), 2.6 (dd, J=14Hz, 6.5Hz, 1H), 3.55 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 6.85 - 7.3 (m, 4H), 8.75 (m, 1H), 11.5 (m, 1H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2-methyl-2,7-methano-1,4-benzoxazonin
(96)

Zu einer Suspension von 1.75 g (0.047 Mol) LiAlH_4 in 20 ml absol. THF ließ man unter Rühren und Kühlen 1.08 g (0.005 Mol) 86 in 25 ml absol. THF zutropfen. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. und 3 h Rückflußkochen wurden vorsichtig 10 ml Wasser zugetropft, der Niederschlag abgetrennt und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.001} 120° (Kugelrohr), Ausb. 0.79 g (77.5%). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 6.89; Gef. C 76.7 H 8.51 N 6.87 Mol.-Masse 203 (ms). - IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.4 (s, 3H), 1.67 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 1.8 - 2.2 (m, 4H), 2.65 - 3.3 (m, 3H), 2.95 (s, 2H), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2-methyl-2,7-methano-1,5-benzoxazon (97)

1.08 g (0.005 Mol) 87 wurden, wie bei der Darstellung von 96 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.001} 120° (Kugelrohr), Ausb. 0.73 g (74%); $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ (203.3) Ber. C 76.8 H 8.43 N 6.89; Gef. C 76.5 H 8.59 N 7.09 Mol.-Masse 203 (ms). - IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.5 (s, 3H), 1.73 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 1.9 (t, J=5Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.6 - 3.4 (m, 5H), 6.75 - 7.35 (m, 4H).

Trennung der Isomere 96 und 97

1.08 g (0.005 Mol) des Isomerengemisches (86 und 87) wurde wie bei der Darstellung von 96 beschrieben umgesetzt und das erhaltene Gemisch säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel 60, LM CHCl_3 /Methanol 8:2, Fraktionen zu 15 ml, nach 300 ml Vorlauf Fr. 6 - 18: 320 mg 96, Fr. 19 - 45 190 mg 97).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin
(98)

1.15 g (0.005 Mol) 89 wurden wie bei der Darstellung von 96 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 0.005 145° (Kugelrohr), Ausb. 0.69 g (63.5%). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (217.3) Ber. C 77.4 H 8.81 N 6.45; Gef. C 77.3 H 9.02 N 6.31 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (NaCl): 3020, 2960, 1590 cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): 1.25 (d, J=7Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.5 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 1.85 - 2.25 (m, 4H), 2.7 - 3.3 (m, 4H), 6.7 - 7.35 (m, 4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-9-methoxy-2,6-dimethyl-2,7-methano-
1,5-benzoxazonin (99)

1.3 g (0.005 Mol) 91 wurden wie bei der Darstellung von 96 beschrieben umgesetzt, jedoch unter Zusatz von 0.67 g (0.005 Mol) AlCl_3 . Außerdem wurde 12 h statt 3 h rückfließend er-

hitzt. Farblose Kristalle, Schmp. 61° , Sdp._{0.01} 160° (Kugelrohr), Ausb. 0.67 g (54.3%). $C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66; Gef. C 72.97 H 8.51 N 5.75 Mol.-Masse 247 (ms). - IR (NaCl): 3000, 1605 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.2 (d, J=7Hz, 3H), 1.35 (s-breit, 1H, H/D-Tausch), 1.4 (s, 3H), 1.8 - 2.2 (m, 4H). 2.65 - 3.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 6.65 (d, J=2Hz, 1H), 6.8 (s, 2H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,6-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxocyl-N-(2-phenyl-ethyl)-carboxamid (101)

Zu einer Lösung von 0.43 g (0.002 Mol) 98 in 5 ml absol. Ethanol wurden unter N_2 0.308 g (0.0022 Mol) S(-)-1-Phenyl-ethylisocyanat zugespritzt und bei Raumtemp. 30 min gerührt. Der Ethanol wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. $45 - 48^{\circ}$, Ausb. 0.64 g (88%). $C_{23}H_{28}N_2O_2$ (364.5) Ber. C 75.8 H 7.74 N 7.69; Gef. C 75.8 H 7.81 N 7.66 Mol.-Masse 364 (ms). - IR (KBr): 3150, 2960, 1620, 1580 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.2 (d, J=7Hz, 3H), 1.42 (s-aufgespalten, 3H), 1.5 (d, J=7Hz, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.8 - 2.2 (m, 4H), 2.9 - 3.5 (m, 2H), 4.0 - 4.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.7 - 7.5 (m, 9H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,4-dimethyl-2,7-methano-1,4-benzoxazonin (102)

Zu einer Lösung von 1.01 g (0.005 Mol) 96 in 3 ml Ameisen-

säure ließ man 6.5 ml Formaldehydlösung (37%ig) zutropfen und rührte anschließend 90 min bei 95°. Dann wurde das Gemisch mit NaOH alkalisiert, mit Diethylether ausgeschüttelt, die Etherphasen einrotiert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 110° (Kugelrohr), Ausb. 1.0 g (92%). C₁₄H₁₉NO (217.3) Ber. C 77.4 H 8.81 N 6.45; Gef. C 77.2 H 8.79 N 6.64 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (NaCl): 2960, 1590 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.5 (s,3H), 1.8 - 2.2 (m,4H), 2.33 (s,3H), 2.4 - 3.2 (m,5H), 6.7 - 7.3 (m,4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,5-dimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin (103)

1.01 g (0.005 Mol) 97 wurden analog der Vorschrift zur Darstellung von 102 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 123°, Ausb. 0.93 g (86%). C₁₄H₁₉NO (217.3) Ber. C 77.4 H 8.81 N 6.45; Gef. C 77.2 H 8.86 N 6.61 Mol.-Masse 217 (ms). - IR (NaCl): 2960, 1590 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (s,3H), 1.75 - 2.2 (m,4H), 2.3 (s,3H), 2.35 - 2.6 (m,2H), 2.8 - 3.3 (m,1H), 2.9 (m-zentr., 2H), 6.7 - 7.3 (m,4H).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-2,5,6-trimethyl-2,7-methano-1,5-benzoxazonin (104)

1.08 g (0.005 Mol) 98 wurden analog der Vorschrift zur

Darstellung von 102 umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 120°, Ausb. 0.94 g (82%). $C_{15}H_{21}NO$ (231.3) Ber. C 77.9 H 9.15 N 6.06; Gef. C 77.8 H 9.24 N 6.10 Mol.-Masse 231 (ms). - IR (NaCl): 2990, 2960, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.28 (d, J=7Hz, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.8 - 2.2 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.4 - 3.1 (m, 4H), 6.7 - 7.35 (m, 4H).

Morpholinocyclohexen-(1) (107)

nach Lit.⁴⁸⁾ Sdp._{1.0} 75°, Ausb. 79 %.

2-Methoxyethoxymethoxybenzaldehyd (110)

16.4 g (0.135 Mol) Salicylaldehyd, 25 g (0.2 Mol) Methoxyethoxymethylchlorid und 26 g (0.2 Mol) Ethyldiisopropylamin ließ man in 160 ml Methylenchlorid 14 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend wurde mit NaOH gewaschen und die organ. Phasen getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.02} 98 - 103°, Ausb. 22.1 g (78%). $C_{11}H_{14}O_4$ (210.2) Ber. C 62.8 H 6.71; Gef. C 62.6 H 6.93 Mol.-Masse 210 (ms). - IR (NaCl): 2940, 1690, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.39 (s, 3H), 3.5 - 4.0 (m, 4H), 5.4 (s, 2H), 6.95 - 8.0 (m, 4H), 10.55 (s, 1H).

2-(2-Methoxyethoxymethoxybenzyliden)-cyclohexanon (111)

10.5 g (0.005 Mol) 110 und 10 g (0.06 Mol) 107 wurden in 20 ml Toluol 12 h am Wasserabscheider gekocht und nach dem Abkühlen mit 7.5 ml HCl konz. und 7.5 ml Wasser 1 h bei Raumtemp. geschüttelt. Die Toluolphase wurde getrocknet, einrotiert, der Rückstand im Hochvakuum destilliert und aus Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 54°, Sdp._{0.015} 235° (Kugelrohr), Ausb. 10.0 g (68.8%). C₁₇H₂₂O₄ (290.4) Ber. C 70.3 H 7.64; Gef. C 70.1 H 7.84 Mol.-Masse 290 (ms). - IR (KBr): 2970, 1680, 1600 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.6 - 2.15 (m,4H), 2.4 - 2.9 (m,4H), 3.45 (s,3H), 3.0 - 4.0 (m,4H), 5.35 (s,2H), 6.85 - 7.5 (m,4H), 7.75 (t,J=2Hz,1H).

Trimethylsilyloxy-cyclohexen-(1) (112)

nach Lit.⁵²⁾ Sdp.₁₄ 65°, Ausb. 68 %.

Essigsäure-(2-formylphenyl)ester (113)

nach Lit.⁵³⁾ Schmp. 36°. Ausb. 85 %.

2-Trimethylsilyloxy-benzaldehyd (114)

nach Lit.⁵⁴⁾ Sdp._g 115°, Ausb. 85 %.

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4a,9-propanoxanthen-12-on
(118)

2.9 g (0.03 Mol) Cyclohexanon wurden nach V 6 mit 6 umgesetzt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 131°, Ausb. 1.6 g (22.4%). $C_{16}H_{18}O_2$ (242.3) Ber. C 79.3 H 7.49; Gef. C 79.4 H 7.41 Mol.-Masse 242 (ms). - IR (KBr): 2970, 1715 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.3 - 2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (s, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (q, J=3Hz, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 23.416 (t), 25.597 (t), 27.081 (t), 37.562 (d), 37.562 (t), 39.531 (d), 43.953 (s), 47.225 (s), 79.765 (s), 116.559 (d), 120.346 (d), 126.282 (s), 128.282 (d), 128.282 (d), 152.120 (s), 208.430 (s).

1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4a,9-propanoxanthen-12-one (118
und 121)

4.9 g (20 mmol) 168 (frisch destilliert) wurden mit 169 umgesetzt und der Rückstand sc (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat 9:1) gereinigt. Farbloses Öl. $C_{16}H_{18}O_2$ (242.3). - IR (NaCl): 2970, 1715 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.3 - 2.1 (m, 8H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (s, 2H verbr.), 2.7 (m, 2H), 3.0 (q, J=3Hz, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H), - MS: M/e 242 (M^+). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 118 = 23.113, 25.325, 26.748, 37.259, 37.259, 39.167, 43.741 (11-C), 46.982 (13-C), 79.605, 115.226, 120.043, 126.040, 127.979, 128.100, 151.827, 208.491. 121 = 24.779, 26.264, 30.232, 37.592, 38.743,

39.016, 50.496 (11-C), 53.919 (13-C), 76.394, 11.014,
120.346, 127.403, 127.858, 128.918, 151.545, 207.764.

BC-trans-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4a,9-propanoxanthen-12-on
(121)

1.32 g (0.004 Mol) 171 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 141°, Ausb. 0.85 g (87.8%). $C_{16}H_{18}O_2$ (242.3) Ber. C 79.3 H 7.49; Gef. C 79.2 H 7.80 Mol.-Masse 242 (ms). - IR (KBr): 2970, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.8 - 2.0 (m,8H), 2.1 (m,1H), 2.35 - 2.8 (m,4H), 3.0 (m,1H), 6.7 - 7.35 (m,4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 20.559 (t), 25.082 (t), 26.597 (t), 37.986 (t), 39.076 (d), 39.561 (d), 50.769 (t), 54.222 (t), 76.576 (s), 116.378 (d), 120.679 (d), 122.678 (s), 128.191 (d), 129.099 (d), 151.878 (s), 207.673 (s).

BC-trans-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4a,9-propanoxanthen-12-on
(121)

0.97 g (0.004 Mol) 118 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.86 g (89%). Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 8:2), mit Hilfe des HPLC-Verfahrens (siehe S. 209) und NMR-spektroskopisch anhand einer authentischen Probe (s. vorher) identifiziert.

C/D-cis und C/D-trans-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-9a-methyl-4a,9-propanoxanthen-12-on (127)

1.38 g (0.004 Mol) 135 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 105°, Ausb. 0.82 g (80.4%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.8 H 7.73 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 2970, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.1 (s,1H), 1.45 (s,2H), 1.25 - 2.0 (m,8H), 2.1 - 3.2 (m,4H), 2.5 (s-breit,1H), 6.65 - 7.3 (m,4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 19.388, 20.054, 20.236, 20.599, 20.781, 22.901, 31.746, 32.413, 33.140, 33.624, 34.412, 44.529, 45.074, 46.952, 48.285, 50.950, 80.332, 80.514, 115.772, 116.620, 120.497, 120.982, 124.919, 126.010, 128.070, 128.554, 129.401, 151.514, 208.157, 208.642.

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propanoxanthen-12-on (128)

3.3 g (0.03 Mol) 2-Methylcyclohexanon wurden nach V 6 mit 6 umgesetzt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 139°, Ausb. 2.6 g (31.2%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.87; Gef. C 79.8 H 7.75 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 2940, 1715 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0 (d,J=7Hz,3H), 1.2 - 2.3 (m,9H), 2.5 (s,3H), 2.55 - 3.2 (m,2H), 6.6 - 7.3 (m,4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 13.875 (q), 25.243 (t), 27.445 (t), 31.928 (t), 37.289 (d), 40.046 (d), 41.439 (d),

42.590 (t), 44.438 (t), 81.544 (s), 116.529 (d), 120.134 (d), 126.101 (s), 128.100 (d), 128.160 (d), 152.120 (s), 208.763 (s).

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propano-xanthen-12-on (128)

1.02 g (0.004 Mol) 178, wurden analog der Vorschrift zu 133 umgesetzt und aufgearbeitet. Die 1. Fraktion ($R_f=0.5$) wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.5 g (49%). Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 8:2), mit Hilfe des HPLC-Verfahrens (siehe S. 209) und NMR-spektroskopisch anhand einer authentischen Probe (siehe vorher) identifiziert.

B/C-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propano-xanthen-12-ol (129)

1.02 g (0.004 Mol) 128 wurden analog V 4 umgesetzt. Der Rückstand wurde aus Methanol/Wasser (70%) umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 98°, Ausb. 0.8 g (78%). $C_{17}H_{22}O_2$ (258.3) Ber. C 79.3 H 8.58; Gef. 79.3 H 8.77 Mol.-Masse 258 (ms). - IR (KBr): 3430, 2960 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.15 (d, J=7Hz, 3H), 1.2 - 1.9 (m, 9H, H/D, 8H), 2.1 (d, J=4Hz, 4H), 2.8 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.7 - 7.35 (m, 4H).

4-(2-Hydroxyphenyl)-1,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-on (130)

3.3 g (0.03 Mol) 2-Methylcyclohexanon wurden mit 13 nach V 6 umgesetzt. Beim Aufarbeiten wurde statt mit NaOH mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Der Rückstand wurde mit dem Chromatotron gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 8:2) und aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 141° , Ausb. 4.4 g (54%). $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270.4) Ber. C 80.0 H 8.20; Gef. C 79.9 H 8.14 Mol.-Masse 270 (ms). - IR (KBr): 3220, 2920, 1640, 1605 cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): 1.2 (d, J=8Hz, 3H), 1.2 - 1.8 (m, 6H), 1.9 (s, 3H), 2.3 - 3.5 (m, 5H), 5.0 - 6.5 (m, 1H, H/D-Tausch), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

4-(2-Hydroxyphenyl)-8-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-on (133)

1.02 g (0.004 Mol) 128 und 0.15 g (0.006 Mol) NaH ließ man in 8 ml absol. DMSO 1 h und nach Zugabe von 0.5 ml H_2O weitere 8 h bei Raumtemp. rühren (N_2 -Begasung). Danach wurde 30 ml H_2O zugegeben, mit 2N-HCl auf pH 6 eingestellt, mit Diethylether ausgeschüttelt, die organischen Phasen einrotiert und der Rückstand am Chromatotron getrennt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 2 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 9:1). Die 1. Fraktion ($R_f = 0.5$) enthielt die Ausgangsverbindung 128 die 2. Fraktion ($R_f = 0.25$) wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Diisopropylether ge-

waschen. Farblose Kristalle, Schmp. 166°, Ausb. 0.05 g (5%).
 $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.6 H 7.83
Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 3150, 2900, 1640, 1605,
1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.25 (d, $J=7Hz$, 3H), 0.8 - 2.05
(m, 6H), 2.1 - 2.5 (m, 1H), 2.5 - 3.5 (m, 4H), 5.9 (s-breit,
1H), 6.7 - 7.5 (m, 5H).

4-(2-Methoxyethoxymethoxyphenyl)-trans-3-buten-2-on (134)

Zu einer Lösung von 8.7 g (0.054 Mol) 6 und 10.1 g (0.08 Mol)
Ethyl-diisopropylamin ließ man 10 g (0.08 Mol) MEM-chlorid
zutropfen und ließ dann 4 h bei Raumtemp. rühren (N_2 -Bega-
sung). Anschließend wurde mit 2N-NaOH gewaschen, die organ.
Phasen einrotiert und der Rückstand im Hochvakuum destil-
liert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.02} 140°, Ausb. 12.2 g
(90.4%). $C_{14}H_{18}O_4$ (250.3) Ber. C 67.2 H 7.25; Gef.
C 67.3 H 7.17 Mol.-Masse 250 (ms). - IR (NaCl): 2900,
1680, 1660, 1600, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.4 (s, 3H),
3.4 (s, 3H), 3.5 - 4.0 (m, 4H), 5.4 (s, 2H), 6.8 (d, $J=16Hz$, 1H),
7.0 - 7.7 (m, 4H), 8.0 (d, $J=16Hz$, 1H).

4-(2-Methoxyethoxymethoxyphenyl)-4a-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalin-2-on (135)

3.3 g (0.03 Mol) 2-Methylcyclohexanon wurden nach V 6 mit 7.5 g (0.03 Mol) 134 umgesetzt und der Rückstand mit dem Chromatotron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2). Farblose Flüssigkeit, $\text{Sdp.}_{0.01} > 220^\circ$ (Kugelrohr), Ausb. 2.3 g (22.3%). $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (344.4) Ber. C 73.2 H 8.19; Gef. C 73.1 H 8.27 Mol.-Masse 344 (ms). - IR (NaCl): 2960, 1670, 1660, 1610, 1590 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.0 - 2.1 (m, 7H), 1.2 und 1.35 (2s, zusammen 3H), 2.2 - 2.9 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 3.5 - 4.0 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 5.9 und 6.0 (2s-breit, zusammen 1H), 6.95 - 7.3 (m, 4H).

4-(4-Hydroxyphenyl)-trans-3-buten-2-on ⁵⁹⁾ (136)

Aus 4-Hydroxybenzaldehyd und Aceton nach V 1: Farblose Kristalle, Schmp. 103° , Ausb. 7.6 g (47%).

4-(4-Hydroxyphenyl)-8-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalin-2-on (137)

3.3 g (0.03 Mol) 2-Methylcyclohexanon wurden nach V 6 mit 136 umgesetzt, wobei beim Aufarbeiten die Etherphasen nicht mit 2N-NaOH, sondern mit verd. NaHCO_3 -Lösung gewaschen wurden. Der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 176°, Ausb. 4.5 g (58.6%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.7 H 7.83 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 3340, 2940, 1650, 1610, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.22 und 1.27 (d, J=6Hz, 3H), 0.8 - 2.1 (m, 7H), 2.2 - 3.05 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H), 7.52 (m, 1H, H/D-Tausch).

C/D-cis und C/D-trans-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4,10a-dimethyl-4a,9-propanoxanthen-12-on (142 und 143)

3.8 g (0.030 Mol) 2,6-Dimethylcyclohexanon wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 84°, Ausb. 0.69 g (8.5%). $C_{18}H_{22}O_2$ (270.4) Ber. C 80.0 H 8.20; Gef. C 80.1 H 8.10 Mol.-Masse 270 (ms). - IR (KBr): 2910, 1700, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0 (d, J=7Hz, 3H), 1.13 (s, 2H), 0.9 - 1.55 (m, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.5 - 2.4 (m, 7H), 2.5 - 3.0 (m, 4H), 6.7 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 14.026, 14.208, 19.418, 20.145, 20.690, 29.293, 31.716, 32.049, 34.018, 34.805, 35.169, 35.684, 43.438 (t), 44.529, 45.013 (t), 46.679 (t), 47.891 (t), 81.332 (s), 81.907 (s), 116.014, 116.711, 120.467, 120.951, 124.919, 125.858, 128.009, 128.706, 129.372, 151.242 (s), 151.636 (s), 209.066 (s).

C/D-cis-2H-5,6-Dihydro-2-methyl-2,11-cycloheptano-2,6-methano-1-benzoxocin-4(3H)-on (145)

3.3 g (0.003 Mol) Cycloheptanon wurden mit 6 nach V 6 umge-

setzt und die nach dem Abtrennen von 147 und 146 erhaltene Mutterlauge weiter eingeengt. Das abgeschiedene Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 116°, Ausb. 0.46 g (6%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.3 H 8.19 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 2930, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.2 - 2.2 (m, 11H), 2.2 - 2.6 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21.569 (t), 28.596 (t), 29.444 (t), 29.686 (t), 40.349 (d), 41.196 (d), 42.287 (t), 43.741 (t), 50.526 (t), 83.300 (s), 116.862 (d), 120.436 (d), 126.010 (s), 128.070 (d), 128.312 (d), 152.787 (s), 207.855 (s).

C/D-trans-5,6-Dihydro-2-methyl-2,11-cycloheptano-2,6-methano-1-benzoxocin-4(3H)-on (146)

3.3 g (0.03 Mol) Cycloheptanon wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt, der Rückstand mit 10 ml Diisopropylether heiß aufgenommen und der nach Abkühlen entstandene Niederschlag abgetrennt. Die Mutterlauge wurde eingeengt und das abgeschiedene Produkt aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 129°, Ausb. 0.46 g (6%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.6 H 7.93 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 2930, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.3 - 2.1 (m, 10H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (s, 2H), 2.7 (d, $J=3Hz$, 1H), 3.1 (m, 1H), 6.7 - 7.2 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 20.418 (t), 27.081 (t), 27.808 (t), 28.626 (t), 41.166 (d), 41.288 (t), 43.499 (d), 50.344 (t), 54.767 (t), 79.908 (s), 116.105 (d), 120.436 (d), 122.345 (s), 128.191 (d), 129.039 (d), 152.302 (s), 208.430 (s).

11-(2-Hydroxyphenyl)-bicyclo [5.4.0] undec-7-en-9-on (147)

3.3 g (0.03 Mol) Cycloheptanon wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand mit 10 ml Diisopropylether heiß aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wurde aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 176°, Ausb. 0.73 g (9.5%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.4 H 7.87 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 3090, 2970, 1640, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR (Pyridin- d_5): 1.2 - 1.9 (m, 8H), 2.2 - 2.55 (m, 2H), 2.95 (t, J=3Hz, 1H), 3.0 - 3.5 (m, 2H), 3.6 - 4.2 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 6.9 - 7.6 (m, 5H, nach H/D-Tausch: m, 4H).

C/D-cis-2H-1,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-3-thia-anthracen-12-on (154)

3.5 g (0.03 Mol) 153 wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand aus Diisopropylether-Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 112°, Ausb. 0.23 g (3%). $C_{15}H_{16}O_2S$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.31; Gef. C 69.0 H 6.37 S 12.29 Mol.-Masse 260 (ms). - IR (KBr): 2930, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.9 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 3.0 - 3.7 (m, 3H), 6.7 - 7.35 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25.961 (t), 29.383 (t), 37.108 (d), 37.925 (t), 43.650 (d), 44.559 (t), 46.558 (t), 78.848 (s), 116.620 (d), 120.830 (d), 124.829 (s), 128.100 (d), 128.706 (d), 151.484 (s), 207.400 (s).

Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on (153)

nach Lit. 62)

5,6-Dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (155)

nach Lit. 64)

5,6-Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-on (160)

nach Lit. 66).

C/D-cis-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-2,9-dioxa-
anthracen-12-on (158)

3.0 g (0.03 Mol) 155 wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand mit einem Chromatotron getrennt. DC:

R_f I = 0.35 , R_f II = 0.15 (LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2). Die Trennung wurde unter UV-Licht (254 nm) beobachtet. Kieselgel 60 PF 254 (Merck), Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2, nach dem Isolieren von Fraktion I Petrolether/Ethylacetat 6:4. Fraktion I wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 144°, Ausb. 0.62 g (8%).

$C_{15}H_{16}O_3$ (244.3) Ber. C 73.7 H 6.60; Gef. C 73.6 H 6.66 Mol.-Masse 244 (ms). - IR (KBr): 2980, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.6 - 2.3 (m,4H), 2.35 - 2.7 (m,2H), 2.85 - 3.4 (m,3H), 3.4 - 3.8 (m,2H), 3.9 - 4.3 (m,1H), 6.6 - 7.3 (m,4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 26.566 (t), 36.502 (d), 37.501 (d), 43.467 (t), 46.467 (t), 68.095 (t), 74.153 (t), 76.000 (s), 116.741 (d), 120.891 (d), 125.858 (s), 128.494 (d), 128.585 (d), 151.454 (s), 207.764 (s).

C/D-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-2,9-dioxa-
anthracen-12-on (159)

3.0 g (0.03 Mol) 155 wurden mit 1 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand mit einem Chromatotron getrennt (s. Darstellung von 158).

Fraktion II wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 192°, Ausb. 0.15 g (2%); $C_{15}H_{16}O_3$ (244.3)

Ber. C 73.7 H 6.60; Gef. C 73.7 H 6.69 Mol.-Masse 244 (ms). - IR (KBr): 2970, 1700, 1580 cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): 1.3 - 1.8 (m, 2H), 2.2 - 2.6 (m, 3H), 2.72 (d, J=4Hz, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.42 (d, J=12Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.05 (d, J=12Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 6.75 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR (CDCl_3): 25.961 (t), 36.865 (d), 38.047 (d), 48.921 (t), 50.647 (t), 67.125 (t), 73.668 (t), 74.274 (s), 116.620 (d), 120.951 (d), 121.648 (s), 128.373 (d), 128.887 (d), 151.242 (s), 206.249 (s).

C/D-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-2,9-dioxanthracen-12-on (159)

0.98 g (0.004 Mol) 158 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.67 g (68%).

Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 8:2), mit Hilfe des HPLC-Verfahrens (s. S.209) und NMR-spektroskopisch anhand einer authentischen Probe (siehe vorher) identifiziert.

C/D-cis-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-4-thiaanthracen-12-on (161)

3.5 g (0.03 Mol) 160 wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) chromatographisch getrennt. DC: R_f I = 0.7, R_f II = 0.48, R_f III = 0.22, R_f IV = 0.15 (LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2).

a) säulenchromatographische Trennung

(Kieselgel 60, Säulenlänge 20 cm, LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2, aufgetragene Menge: 0.9 g); Vorlauf ca. 300 ml, Fraktion I: 108 ml, 36 ml leer, Fraktion II: 108 ml, 168 ml leer, Fraktion III: 204 ml.

b) Trennung mit dem Chromatotron

(Kieselgel 60 PF 254, Merck, Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 9:1, aufgetragene Menge 1,4 g); Vorlauf ca. 100 ml, Fraktion I: 136 ml, 68 ml leer, Fraktion II: 187 ml, 17 ml leer, Fraktion III: 136 ml, Fraktion IV: 238 ml.

Fraktion I wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 131°, Ausb. 1.5 g (19.5%). $C_{15}H_{16}O_2S$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.31; Gef. C 69.0 H 6.19 S 12.41 Mol.-Masse 260 (ms). - IR (KBr): 2940, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.65 - 2.0 (m, 3H), 2.0 - 2.3 (m, 1.5H), 2.4 - 2.6 (m, 1.5H), 2.6 - 2.9 (m, 2.5H), 3.0 - 3.7 (m, 2.5H), 3.25 (m, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25.930 (t), 29.353 (t), 37.077 (d), 37.865 (t), 43.559 (d), 44.559 (t), 46.528 (t), 78.817 (s), 116.559 (d), 120.800 (d), 124.768 (s), 128.070 (d), 128.675 (d), 151.424 (s), 207.461 (s).

C/D-trans-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-4-thia-anthracen-12-on (162)

3.5 g (0.03 Mol) 160 wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) chromatographisch getrennt (siehe Darst. von 161). Fraktion III wurde eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 168°, Ausb. 0.59 g (7.4%). $C_{15}H_{16}O_2S$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.41; Gef. C 69.0 H 6.16 S 12.3 Mol.-Masse 260 (ms). - IR (KBr): 2950, 1710, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.5 - 2.3 (m, 5H), 2.4 - 2.9 (m, 5H), 3.18 (q, $J=3Hz$, 1H), 3.62 (d, $J=2Hz$, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21.569 (t), 28.323 (t), 37.835 (t), 38.471 (d), 42.439 (d), 50.405 (t), 54.191 (t), 73.486 (s), 116.287 (d), 120.800 (d), 121.587 (s), 128.615 (d), 128.615 (d), 151.090 (s), 205.825 (s).

C/D-trans-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-4-thia-anthracen-12-on (162)

1.04 g (0.004 Mol) 161 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.73 g (70.5%). Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 8:2), mit Hilfe des HPLC-Verfahrens (s.S. 209) und NMR-spektroskopisch anhand einer authentischen Probe (siehe vorher) identifiziert.

C/D-cis-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-thia-anthracen-12-on (163)

3.5 g (0.03 Mol) 160 wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) chromatographisch getrennt (siehe Darst. von 161). Fraktion II wurde eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 155°, Ausb. 0.66 g (8.5%). $C_{15}H_{16}O_2S$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.31; Gef. C 69.1 H 6.21 S 12.19 Mol.-Masse 260 (ms). - IR (KBr): 2960, 1700, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.0 - 2.3 (m, 3H), 2.4 - 2.8 (m, 6H), 3.0 (m, 1H), 3.0 (d, J=18Hz, 1H), 3.68 (d, J=18Hz, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 28.414 (t), 29.686 (t), 37.683 (d), 38.259 (t), 39.137 (d), 43.681 (t), 46.800 (t), 78.758 (s), 116.287 (d), 120.558 (d), 125.768 (s), 128.039 (d), 128.282 (d), 151.757 (s), 207.824 (s).

C/D-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-thia-anthracen-12-on (164)

3.5 g (0.03 Mol) 160 wurden mit 6 nach V 6 umgesetzt und der Rückstand (2.8 g) mit einem Chromatotron getrennt (s. Darst. von 161). Fraktion IV wurde eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 197°, Ausb. 0.06 g (0.8%). $C_{15}H_{16}O_2S$ (260.4) Ber. C 69.2 H 6.20 S 12.31; Gef. C 69.1 H 6.21 S 12.34 Mol.-Masse 260 (ms). - IR (KBr): 2960, 1710, 1590 cm^{-1} . -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.6 - 2.3 (m, 4H), 2.5 - 2.9 (m, 7H), 3.0 (m, 1H), 6.75 - 7.4 (m, 4H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 27.657 (t), 28.414 (t), 38.925 (t), 39.046 (d), 39.713 (d), 50.678 (t), 53.767 (t), 73.153 (s), 116.741 (d), 121.133 (d), 121.860 (s), 128.585 (d), 129.039 (d), 151.514 (s), 206.310 (s).

C/D-trans-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-thia-anthracen-12-on (164)

1.04 g (0.004 Mol) 163 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.68 g (65%). Das Produkt wurde dünnsschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 8:2), mit Hilfe des HPLC-Verfahrens (s. S. 209) und NMR-spektroskopisch anhand einer identischen Probe (siehe vorher) identifiziert.

C/D-cis-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-sulfona-anthracen-12-on (165)

0.52 g (0.002 Mol) 161, 1.6 ml H_2O_2 und 1.9 ml Essigsäure wurden 30 min bei 95° gerührt und der nach Abkühlen entstandene Niederschlag aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Ausb. 0.38 g (65%). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (292.4) Ber. C 61.6 H 5.52 S 10.97; Gef. C 61.5 H 5.62 S 10.86 Mol.-Masse 292 (ms). - IR (KBr): 2930, 1705, 1590 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.7 - 2.5 (m, 6H), 2.65 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.0 - 3.35 (m, 2H), 3.4 - 3.85 (m, 2H), 4.1 (q, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

C/D-trans-3H-1,2,4a,9a-Tetrahydro-9a-10-propano-9-oxa-2-sulfona-anthracen-12-on (166)

0.52 g (0.002 Mol) 162 wurden wie bei der Darst. von 165 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 245° (Zers.), Ausb. 0.45 g (78%).

$C_{15}H_{16}O_4$ (292.4) Ber. C 61.6 H 5.52 S 10.94; Gef. C 61.4 H 5.55 S 10.96 Mol.-Masse 292 (ms). - IR (KBr): 2970, 1720, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): 1.7 - 2.3 (m, 4H), 2.4 - 2.9 (m, 3H), 2.9 - 3.5 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 6.6 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 18.981 (t), 29.401 (d), 35.217 (t), 50.605 (t), 51.756 (t), 53.876 (t), 57.814 (d), 77.018 (s), 115.911 (d), 121.060 (d), 122.211 (s), 127.906 (d), 128.209 (d), 151.956 (s), 205.207 (s).

C/D-cis-1H-3,4,4a,9a-Tetrahydro-9a,10-propano-9-oxa-2-sulfona-anthracen-12-on (167)

0.52 g (0.002 Mol) 163 wurden wie bei der Darst. von 165 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 212° (Zers.), Ausb. 0.34 g (59%).

$C_{15}H_{16}O_4$ (292.4) Ber. C 61.6 H 5.52 S 10.94; Gef. C 61.5 H 5.61 S 10.98 Mol.-Masse 292 (ms). - IR (KBr): 2960, 1720, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): 2.0 - 2.55 (m, 6H), 2.8 - 3.65 (m, 6H), 6.7 - 7.25 (m, 4H).

4-(2-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxyphenyl)-3-buten-2-on (168)

19.5 g (0.12 Mol) 6, 7 ml mit HCl gesättigtes Ethylacetat, 130 ml Ethylacetat und 40 ml 3.4 Dihydro-2H-pyran wurden 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mehrmals mit 20proz. NaOH unter Zusatz von wenig Natriumdithionit und darauf mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft, der Rückstand wurde destilliert. Farbloses Öl, zersetzt sich an der Luft. Sdp._{0.01} 160°, Ausb. 18.3 g (62%). C₁₅H₁₈O₃ (246.4) Ber. C 73.1 H 7.37; Gef. C 73.2 H 7.35 Mol.-Masse 246 (ms).- IR (NaCl): 2970, 1680 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.5 - 2.1 (m,6), 2.4 (s,3H), 3.8 (m,2H), 5.55 (m,1H), 6.85 (d,1H,J=17Hz), 7.0 - 7.7 (m,4H), 8.0 (d,1H,J=17Hz).

Pyrrolidinocyclohexen-(1) (169)

nach Lit.⁴⁸⁾ . Sdp._{0.1} 62°, Ausb. 65 %.

4-(2-Methoxyethoxymethoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-on (171)

2.9 g (0.03 Mol) Cyclohexanon wurden nach V 6 mit 7.5 g (0.03 Mol) 134 umgesetzt und der Rückstand mit dem Chromatron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2). Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 220° (Kugelrohr), Ausb. 2.7 g (27.3%). C₂₀H₂₆O₄ (330.4)

Ber. C 72.7 H 7.93; Gef. C 72.8 H 7.87 Mol.-Masse 330 (ms). - IR (NaCl): 2960, 1670, 1610, 1590 cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): 0.9 - 2.2 (m, 8H), 2.2 - 2.9 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 3.5 - 4.0 (m, 4H), 5.4 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.9 - 7.5 (m, 4H). - ^{13}C -NMR (CDCl_3): 25.203 (t), 25.294 (t), 31.958 (t), 35.381 (t), 40.349 (d), 42.590 (d), 43.044 (t), 58.553 (q), 67.549 (t), 71.257 (t), 92.266 (t), 114.166 (d), 121.648 (d), 124.041 (d), 127.403 (d), 127.555 (d), 130.796 (s), 154.816 (s), 166.084 (s), 198.858 (s).

4-(2-Methoxyethoxymethoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-on (171)

3.0 g (0.02 Mol) 169 und 5.0 g (0.02 Mol) 134 wurden nach V 7 umgesetzt und der Rückstand am Chromatotron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2). Farblose Flüssigkeit, Ausb. 1.9 g (29%). Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 8:2) und NMR-spektroskopisch anhand einer authentischen Probe (s.S. 200) identifiziert.

Pyrrolidino-cyclopenten-(1) (172)

nach Lit.⁴⁸⁾ . Sdp.₁₅ 87°, Ausb. 81 %.

5-(2-Methoxyethoxymethoxyphenyl)-bicyclo [4.3.0] non-1-en-3-on (174)

2.7 g (0.02 Mol) 172 und 5.0 g (0.02 Mol) 134 wurden nach V 7 umgesetzt und der Rückstand am Chromatotron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 8:2). Farblose Kristalle (Toluol/Petrolether), Schmp. 48°, Ausb. 1.45 g (22.8%). $C_{19}H_{24}O_4$ (316.4) Ber. C 72.1 H 7.65; Gef. C 72.0 H 7.59 Mol.-Masse 316 (ms). - IR (KBr): 2960, 1670, 1630, 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.9 - 2.1 (m, 5H), 2.55 (d, J=8Hz, 2H), 2.4 - 3.3 (m, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 - 4.0 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 6.05 (d, J=2Hz, 1H), 6.9 - 7.45 (m, 4H).

5-(2-Hydroxyphenyl)-bicyclo [4.3.0] non-1-en-3-on (177)

1.3 g (0.04 Mol) 174 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand am Chromatotron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Petrolether/Ethylacetat 7:3). Farblose Kristalle, Schmp. 198°, Ausb. 0.56 g (62%). $C_{15}H_{16}O_2$ (228.3) Ber. C 78.9 H 7.06; Gef. C 78.9 H 7.15 Mol.-Masse 228 (ms). - IR (KBr): 3130, 2930, 1620, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0 - 2.1 (m, 4H), 2.2 - 2.7 (m, 2H), 2.92 (d, J=8Hz, 2H), 2.9 - 3.4 (m, 1H), 3.5 - 3.8 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.9 - 7.7 (m, 4H), 11.6 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

1,2,5,6-Tetrahydro-1-acetyl-4-pyrrolidino-pyridin (173)

35.2 g (0.25 Mol) N-Acetylpiperidin-(4) und 35.5 g (0.5 Mol) Pyrrolidin wurden analog der Vorschrift zur Darstellung von 77 umgesetzt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.015} 135°, Ausb. 36.6 g (75.5%). $C_{11}H_{18}N_2O$ (194.3) Ber. C 68.0 H 9.34 N 14.12; Gef. C 67.9 H 9.49 N 14.13 Mol.-Masse 194 (ms). - IR (NaCl): 2980, 2920, 1640, 1620 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.0 (t, J=5Hz, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (t, J=6Hz, 4H), 3.65 (t, J=5Hz, 1H), 3.8 (t, J=5Hz, 1H), 4.1 (m, 3H).

7H-1,2,3,4,8,8a-Hexahydro-8(2-Methoxyethoxymethoxyphenyl)-6-oxo-isochinolin-2-acetamid (175)

3.9 g (0.02 Mol) 173 und 5.0 g (0.02 Mol) 134 wurden nach V 7 umgesetzt und der Rückstand am Chromatotron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Methylenchlorid/Ethylacetat/Isopropanol 20:80:5). Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} > 220°, Ausb. 0.55 g (7.4%). $C_{21}H_{27}NO_5$ (373.4) Ber. C 67.5 H 7.29 N 3.75; Gef. C 67.6 H 7.39 N 3.75 Mol.-Masse 373 (ms). - IR (NaCl): 2960, 2940, 1660, 1640, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.9 und 2.1 (2s, zusammen 3H), 2.3 - 3.15 (m, 7H), 3.4 (s, 3H), 3.4 - 4.0 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.95 - 7.35 (m, 4H).

C/D-trans-2H-1,4,4a,9a-Tetrahydro-12-oxo-9a,10-propano-
9-oxa-3-aza-anthracen-3-acetamid (176)

1.5 g (0.04 Mol) 175 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand am Chromatron gereinigt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 4 mm, LM: Methylenchlorid/Ethylacetat/Iso-propanol 20:80:5). Farblose Kristalle (Toluol/Diisopropyl-ether), Schmp. 175°, Ausb. 0.64 g (56%). $C_{17}H_{19}NO_3$ (285.3) Ber. C 71.6 H 6.71 N 4.91; Gef. C 71.6 H 6.73 N 4.83 Mol.-Masse 285 (ms). - IR (KBr): 2900, 1705, 1630, 1580 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.65 - 2.1 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.3 - 2.8 (m, 5H), 3.0 - 3.3 (m, 2H), 3.5 - 3.7 (m, 1H), 4.3 - 4.8 (m, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21.205 (q), 35.926 (d), 37.622 (t), 38.228 (d), 41.681 (t), 42.227 (t), 50.344 (t), 53.071 (t), 75.001 (s), 116.499 (d), 121.587 (s), 121.587 (d), 128.797 (d), 129.039 (d), 151.211 (s), 170.294 (s), 206.098 (s).

B/C-trans-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propano-
xanthen-12-on (178)

1.02 g (0.004 Mol) 128 wurden nach V 8 umgesetzt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 106°, Ausb. 0.88 g (86%). $C_{17}H_{20}O_2$ (256.3) Ber. C 79.6 H 7.86; Gef. C 79.8 H 7.75 Mol.-Masse 256 (ms). - IR (KBr): 2960, 1700, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.1 (d-aufgespalten, $J=4Hz, 3H$), 1.1 - 1.9 (m, 8H), 1.98 (d, $J=12Hz, 1H$), 2.42 (d, $J=12Hz, 1H$), 2.2 - 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 6.65 - 7.3 (m, 4H). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 13.935 (q), 25.082 (t), 26.960 (t), 29.747 (t), 38.955 (d), 40.227 (d), 41.742 (d), 50.708 (t), 51.374 (t), 77.727 (s), 116.620 (d), 120.679 (d), 123.041 (s), 128.130 (d), 129.221 (d), 151.696 (s), 208.218 (s).

B/C-trans-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9a-propano-xanthen-12-ol (189)

1.02 g (0.004 Mol) 178 wurden analog V 4 umgesetzt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.02} 195° (Kugelrohr), Ausb. 0.73 g (71%).
 $C_{17}H_{22}O_2$ (258.3) Ber. 79.3 H 8.77; Gef. C 79.1 H 8.51
Mol.-Masse 258 (ms). - IR (NaCl): 3600, 3430, 2970, 1590 cm^{-1} .
- 1H -NMR ($CDCl_3$): 0.8 - 1.9 (m, 12H), 2.1 (m, 2H), 2.35 (s-breit, 1H), 2.7 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.7 - 7.3 (m, 4H).

4-(2-Hydroxyphenyl)-8-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-aldoxim (190)

1.28 g (5 mmol) 128 und 0.52 g (7.5 mmol) Hydroxylamin-HCl wurden in 10 ml Ethanol aufgenommen und 60 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und das abgeschiedene Produkt aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Farbloses kristallines Produkt, Schmp. 168°, Ausb. 1.15 g (85%). $C_{17}H_{21}NO_2$ (271.4) Ber. C 75.2 H 7.80 N 5.16; Gef. C 75.4 H 7.52 N 5.30 Mol.-Masse 271 (ms). - IR (KBr): 3260, 2970, 1610, 1600 cm^{-1} .
- 1H -NMR (Pyridin- d_5): 1.1 und 1.15 (2d, J=6Hz, zusammen 3H), 1.0 - 1.7 (m, 4H), 1.7 - 2.3 (m, 3H), 2.5 - 3.3 (m, 2H), 3.4 - 4.1 (m, 2H), 6.5 und 6.7 (2s-breit, zusammen 1H), 7.0 - 7.5 (m, 4H), 11.5 (m, 1H, H/D-Tausch), 12.7 und 13.1 (2m, zusammen 1H, H/D-Tausch).

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-propano-xanthen-12-aldoxim (191)

1.28 g (0.005 Mol) 128, 0.52 g (0.0075 Mol) Hydroxylamin-HCl und 0.62 g (0.0075 Mol) Na-acetat ließ man in 25 ml absol. Methanol 1 h bei Raumtemp. rühren. Dann wurde eingeeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 145 - 148°, Ausb. 1.3 g (96%). $C_{17}H_{21}NO_2$ (271.4) Ber. C 75.2 H 7.80 N 5.16; Gef. C 75.2 H 7.88 N 5.11 Mol.-Masse 271 (ms). - IR (KBr): 3220, 2970, 1650, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.05 und 1.1 (2d, J=6Hz, zusammen 3H), 1.2 - 2.2 (m, 8H), 2.2 - 2.7 (m, 3H), 2.8 (m, 1.5H), 3.1 - 3.5 (m, 1.5H), 6.6 - 7.3 (m, 4H).

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-ethano-12-imino-methano-xanthen-13-on (192) und

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9a-ethano-13-iminomethano-xanthen-12-on (193)

11.5 g (0.045 Mol) 128 wurde nach V 5 umgesetzt (jedoch 90 min bei Raumtemp. und nicht bei 45 - 50°) und aufgearbeitet. Fraktion 1: farblose Kristalle, Ausb. 6.34 g (52%). Das Rohprodukt wurde zu 194 und 195 umgesetzt.

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-ethano-12-
iminomethano-xanthen (194)

1.3 g (0.005 Mol) des Isomerengemisches (192 und 193) wurde wie bei der Darstellung von 96 beschrieben umgesetzt und das erhaltene Gemisch am Chromatotron getrennt (Kieselgel 60 PF 254, Schichtdicke 2 mm, LM: Methylenchlorid/Methanol 95:5). Fraktion 1 ($R_f = 0.2$) wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.005} 220° (Kugelrohr), Ausb. 0.5 g (39%). $C_{17}H_{23}NO$ (257.4) Ber. C 79.3 H 9.01 N 5.44; Gef. C 79.3 H 9.01 N 5.47 Mol.-Masse 257 (ms). - IR (NaCl): 2960, 1590 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.05 (d, J=6Hz, 3H), 1.1 - 2.2 (m, 10H), 1.5 (s, 1H, H/D-Tausch), 2.8 (t, J=7Hz, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 6.65 - 7.25 (m, 4H).

C/D-cis-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-4-methyl-4a,9-ethano-13-
iminomethano-xanthen (195)

Aus 192, 193 nach der Vorschrift zur Darstellung von 194. Nach dem Abtrennen von Fraktion 1 wurde Fraktion 2 ($R_f = 0.5$) isoliert (die Elution konnte beschleunigt werden durch eine Änderung des Laufmittels: Methylenchlorid/Methanol 8:2), i. Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.005} 205°, Ausb. 0.18 g (14%). $C_{17}H_{23}NO$ (257.4) Ber. C 79.3 H 9.01 N 5.44; Gef. C 79.0 H 9.38 N 5.02 Mol.-Masse 257 (ms). - IR (NaCl): 2960,

1590 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.25 - 2.3 (m, 11H), 2.7 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.25 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 6.7 - 7.25 (m, 4H).

Bestimmung der Verteilung von Diastereomeren mit Hilfe des HPLC-Verfahrens

Stationäre Phase: Kieselgelsäule LiChrosorp Si 60 (Merck)

Mobile Phase: M 1: n-Hexan/Ethylacetat 7:3

M 2: n-Hexan/Ethylacetat 8:2

Retentionszeiten der Reinsubstanzen (min) :

Verb.Nr.	RT
118	5.39 (M 1)
121	6.11 (M 1)
128	4.60 (M 1), 9.84 (M 2)
178	5.15 (M 1), 12.29 (M 2)
161	4.63 (M 1)
162	9.62 (M 1)
163	6.08 (M 1)
164	13.09 (M 1)
127	4.92 (M 1)
158	8.27 (M 1)
159	15.69 (M 1)
145	10.70 (M 2)
146	12.33 (M 2)

(Es wurden 2 μl einer 0.1%igen Lösung eingespritzt. Detektion: UV 254 nm, Abschwächung 0.02 AUFS)

Die Bestimmung der Isomerenverteilung in den Reaktionsgemischen erfolgte durch Vergleich der Peakflächen, wobei ein Mittelwert aus den Ergebnissen gebildet wurde, die mit UV 254 nm bzw. RI-Detektion ermittelt wurden. Zur Identifizierung der Peaks wurden ihre Retentionszeiten mit den Werten der Reinsubstanzen verglichen.

	RT
118 $\xrightleftharpoons[\text{DMSO}]{\text{NaH}}$ 121	87 : 13 (de = 74 %)
128 $\xrightleftharpoons[\text{DMSO}]{\text{NaH}}$ 178	100 : 0 (de = 100 %)
118 $\xrightleftharpoons[\text{THF}]{\text{HCl}}$ 121	5.1 : 94.9 (de = 89.8 %)
128 $\xrightleftharpoons[\text{THF}]{\text{HCl}}$ 178	6.6 : 93.4 (de = 86.8 %)
161 $\xrightleftharpoons[\text{THF}]{\text{HCl}}$ 162	18.8 : 81.2 (de = 62.4 %)
163 $\xrightleftharpoons[\text{THF}]{\text{HCl}}$ 164	24.3 : 75.7 (de = 51.4 %)
158 $\xrightleftharpoons[\text{THF}]{\text{HCl}}$ 159	8.6 : 91.4 (de = 82.8 %)
145 $\xrightleftharpoons[\text{DMSO}]{\text{NaH}}$ 146	46 : 54 (de = 8 %)
178 $\xrightleftharpoons[\text{DMSO}]{\text{NaH}}$ 128	22.2 : 77.8 (de = 55.6 %)

(Es wurden 2 µl einer 0.1%igen Lösung bei UV 254 nm Detektion bzw. 10 µl einer 1%igen Lösung bei RI-Detektion eingespritzt.)

Daten zur Röntgenstrukturanalyse zu 129

Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus Methanol/Wasser (7:3) in Form farblos durchsichtiger Quader der Größenordnung 0.3 x 0.4 x 0.8 mm erhalten. Die Gitterkonstanten wurden durch Vermessung von 25 Zentrierungsreflexen auf einem Einkristalldiffraktometer R 3 m-Nicolet und anschließende Kleinste-Quadrate-Rechnungen bestimmt. Die Kristalle waren orthorhombisch in der Raumgruppe Pbca mit Zellabmessungen: $a = 9.973$, $b = 10.178$, $c = 27.553 \text{ \AA}$. Die Dichte wurde mit der Schwebemethode in KJ/Wasser-Lösung bestimmt zu 1.22 g/cm^3 und stimmt mit der berechneten 1.21 g/cm^3 überein. Das ergibt 8 Moleküleinheiten pro Zelle.

Auf einem rechnergesteuerten Diffraktometer wurden mit Ni-gefilterter CuK_2 -Strahlung 1866 unabhängige Reflexe gemessen, von denen 1659 beobachtet waren mit $I \geq 3\sigma(I)$. Eine Absorptionskorrektur wurde nicht vorgenommen ($\mu = 5.81 \text{ cm}^{-1}$). Die Reflexintensitäten wurden auf Lorentzpolarisation korrigiert und mit Wilson-Statistik die E-Werte bestimmt.

Die Lösung der Struktur geschah mit direkten Methoden mittels des SHELXTL-Programmsystems⁸⁵). Die Lagen der Wasserstoffatome wurden aus den Positionen der Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, berechnet (mit Ausnahme des H an der Hydroxylgruppe, das aus einer Differenzfouriersynthese bestimmt wurde). In isotropen und anisotropen Verfeinerungszyklen konvergierte die Struktur bei $R = 4.3 \%$ (einschließlich H-Atome).

CI	1	.45411	-.08499	.62403	11.00000	.06571	.04126 =
		.07250	-.00251	.00735	-.00617		
MI X 23	2	.53628	-.11635	.61006	11.00000	10.07559	
MI 4	2	.37960	-.11724	.60546	11.00000	10.07559	
MI 4 0							
C2	1	.44525	-.13528	.67621	11.00000	.11033	.04410 =
		.08318	.00800	.02441	-.00850		
MI X 23	2	.36270	-.10359	.68978	11.00000	10.09466	
MI 2	2	.44567	-.22959	.67678	11.00000	10.09466	
MI 2 0							
CI	1	.56047	-.08151	.70661	11.00000	.10555	.05638 =
		.06106	.01578	.01769	.01307		
MI X 23	2	.54997	-.11100	.73949	11.00000	10.09574	
MI 2	2	.64279	-.11542	.69360	11.00000	10.09574	
MI 2 0							
CI	1	.56636	.06910	.70637	11.00000	.06696	.05575 =
		.04390	.00367	.01301	.00909		
MI X 13	2	.40619	.10407	.72068	11.00000	10.06883	
MI 4 0							
C5	1	.46705	.46718	.62985	11.00000	.04841	.04534 =
		.06217	-.00629	.00690	.00240		
MI X 43	2	.49170	.50669	.66021	11.00000	10.06312	
MI 4 0							
C6	1	.41412	.54356	.59247	11.00000	.05119	.04232 =
		.09535	.00519	.01033	.00735		
MI X 43	2	.40271	.63637	.59713	11.00000	10.07557	
MI 4 0							
C7	1	.37759	.48681	.54900	11.00000	.05070	.05848 =
		.06932	.01149	.00068	.00896		
MI X 43	2	.34392	.54040	.52304	11.00000	10.07526	
MI 4 0							
C8	1	.39189	.35344	.54327	11.00000	.04256	.05038 =
		.05923	.00154	-.00357	.00463		
MI X 43	2	.36429	.31361	.51330	11.00000	10.06620	
MI 4 0							
C9	1	.46074	.12762	.57305	11.00000	.04297	.04363 =
		.04819	-.00523	-.00500	-.00505		
MI X 13	2	.39116	.09304	.55264	11.00000	10.05444	
MI 4 0							
CI	1	.59359	.09272	.54735	11.00000	.05187	.04472 =
		.04220	-.00621	.00331	-.00161		
MI X 23	2	.59485	.13490	.51619	11.00000	10.05819	
MI 2	2	.59807	-.00079	.54309	11.00000	10.05819	
MI 2 0							
C12	1	.71550	.13831	.57539	11.00000	.04401	.05480 =
		.04277	-.00246	.00732	.00050		
MI X 13	2	.78917	.08755	.56308	11.00000	10.05726	
MI 2 0							
C13	1	.70520	.10566	.62961	11.00000	.04396	.05244 =
		.04869	-.00128	-.00032	.00342		
MI 4 23	2	.76809	.16110	.64624	11.00000	10.06036	
MI 4 0	2	.73041	.01536	.63388	11.00000	10.06036	
MI 4 0							
C14	1	.68259	.11909	.73730	11.00000	.08753	.08936 =
		.04044	.00300	-.00182	.01249		
MI X 13	2	.68556	.21335	.73685	11.00000	10.08785	
MI 4	2	.76468	.08469	.72427	11.00000	10.08785	
MI 4 0	2	.67162	.08912	.77009	11.00000	10.08785	
MI 4 0							
C15	1	.56838	.12395	.65418	11.00000	.04801	.03687 =
		.04448	-.00104	.00395	.00422		
MI 4	1	.44448	.27430	.57936	11.00000	.03315	.04722 =
		.05160	-.00244	.00028	.00010		
C16	1	.45448	.06551	.62353	11.00000	.03848	.04285 =
		.05726	-.00357	.00971	-.00333		
MI X 13	2	.37007	.08830	.63801	11.00000	10.05967	
MI 4 0							
C17	1	.48315	.33276	.62290	11.00000	.03389	.03920 =
		.05620	-.00107	.00458	.00106		
MI 4	3	.54291	.26514	.66035	11.00000	.05786	.03974 =
		.04650	-.00570	-.00310	.00399		
MI 5	3	.74479	.27418	.56707	11.00000	.05422	.05752 =
		.05791	.00031	.00610	-.01722		
MI 5	2	.65670	.33160	.57040	11.00000	10.07392	

Tab. 18: Atomkoordinaten zu 129

24. Experimentelle Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

24.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden benutzt: männliche NMRI-Mäuse, ein Anzuchtstamm der Fa. SAVO-Ivanovas GmbH, Kisslegg/Allg. (Gewicht 15 - 30 g).

24.2 Substanzverabreichung

Die Substanzen wurden in einem Volumen von 10 ml/kg KG Maus verabreicht. Als Träger diente physiologische NaCl-Lösung oder eine Suspension von 0.5 % Traganth in physiologischer NaCl-Lösung. Bei Substanzen in Salzform beziehen sich die Dosenangaben auf die jeweiligen Salze, bei ED₅₀-Angaben jedoch jeweils auf die freie Base.

24.3 Statistik

Mittelwerte werden mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$) angegeben.

ED₅₀-Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon⁸⁰⁾ berechnet.

Dabei wurde die Substanz in 4 Dosen geprüft ($p \leq 0.05$).

Zur Signifikanzberechnung dienten der t-Test nach Student⁸¹⁾ sowie der Rangsummen-Test nach Mann und Whitney⁸²⁾.

24.4 Verhaltensbeobachtung nach Irwin ⁶⁸⁾

Die Tiere wurden nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen eine Stunde beobachtet. Dabei wurde das Verhalten der Tiere nach Parametern beurteilt, wie sie aus Tab. 11 hervorgehen (Dosis 100 mg/kg, 3 Tiere/Substanz).

24.5 Messung der Spontanmotilität

Die Messung der Spontanmotilität erfolgte mit dem neuentwickelten, mikrocomputergesteuerten Meßsystem RBM 3 der Firmen MSE-München und INTRON - Münsing ^{*)}.

Das System RBM 3 besteht aus 4 Meßboxen, einem angeschlossenen Rechner sowie einem Drucker. Für den Test werden die behandelten Tiere in ihren gewohnten Standardkäfigen (mit Gitteraufsatz, Futter und Wasser) in die Meßboxen eingestellt. Dort ist ein weitgehend homogenes elektromagnetisches Hochfrequenzfeld geringer Intensität vorhanden.

Die Bewegung der Tiere erzeugt eine auf dem Dopplereffekt beruhende Frequenzveränderung, deren Dauer und Stärke auswertbare Impulse produziert. Die Anzahl der Impulse pro vorgegebenem Zeitintervall und vorgewählter Empfindlichkeit (8 Dämpfungsstufen) sind ein direktes Maß für die Motilität.

^{*)} Wir danken den Herren Bauer und Berendt für die gute Zusammenarbeit während der Erprobung des Gerätes sowie für die schnelle Realisierung von Veränderungsvorschlägen.

Der Versuch wird von dem angeschlossenen Rechner überwacht, der die Anzahl der jeweils gemessenen Impulse in vorprogrammierten Zeitabständen für eine Auswertung nach dem Test speichert. Die Auswertung erfolgt durch den angeschlossenen Drucker in Form von durch den Rechner ermittelten Wirkungsquotienten (s.u.) und einer graphischen Darstellung.

Vorteile dieses Verfahrens sind die "isolierte Motilitätsmessung", bei der eine Beeinflussung der Tiere durch Käfigwechsel, Licht etc., wie z.B. nach der Methode nach Dews⁸³⁾ vermieden wird. Ferner wird eine Registrierung der Meßwerte ermöglicht, die unabhängig von der Anwesenheit des Versuchspersonals und der Tageszeit ist.

Die Versuchsanordnung besteht aus einem Kontrollversuch, bei dem die Motilität der Tiere nach Behandlung mit dem jeweiligen Lösungs- bzw. Suspensionsmittel gemessen wird. Nach 24 h erfolgt eine erneute Messung der Motilität nach Behandlung mit den zu untersuchenden Verbindungen (Hauptversuch).

Der Wirkungsquotient WQ ergibt sich als Quotient der Impulse aus Hauptversuch und Kontrollversuch. Nach dieser Definition bedeutet

$WQ < 1$ = Dämpfung der Motilität

$WQ > 1$ = Erhöhung der Motilität

$WQ = 1$ = ohne Einfluß auf die Motilität

Die Beurteilung der Spontanmotilität nach dieser Definition ist - mit Einschränkungen - praktikabel.

Tab. 19 zeigt die Mittelwerte ($\pm$ S.E.M.) von mit physiologischer NaCl-Lösung behandelten Tieren (11 Gruppen à 6 Tiere).

Tab. 19: 0.9%ige NaCl-Lösung im Motilitätstest

WQ nach	30	60	90	120 min
	1.0 ($\pm$ 0.21)	1.02 ($\pm$ 0.24)	1.04 ($\pm$ 0.27)	1.06 ($\pm$ 0.3)

Wirkungsquotienten zwischen 0.7 und 1.3 wurden nur als dämpfend bzw. steigernd auf die Motilität interpretiert, wenn durch weitere Untersuchungen eine Dosis-Wirkungsbeziehung erhalten wurde (12 - 24 Tiere / Dosis, Ermittlung des WQ nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten.

24.6 Essigsäure-(writhing)-Test ⁶⁹⁾

Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen wurden durch i.p.-Applikation einer 0.6%igen Essigsäurelösung erzeugt. 30 min zuvor war den Tieren die zu untersuchende Substanz s.c. bzw. p.o. appliziert worden. 3 min nach Applikation der Essigsäurelösung wurde für einen Zeitraum von 10 min die Gesamtzahl der Streckbewegungen erfaßt.

Aus der Abnahme der Streckreaktionen unter der Substanz-
einwirkung im Vergleich zu nicht vorbehandelten Kontroll-
gruppen wurde die prozentuale Hemmwirkung ermittelt.

ED₅₀-Werte (Abnahme der Streckreaktionen auf 50 % der
Kontrollgruppe) wurden graphisch ermittelt (6 - 12
Tiere/Dosis).

24.7 Heizplatten-Test

30 und 60 min nach s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen
wurden die Tiere auf eine Metallplatte gesetzt, deren
Oberflächentemperatur auf 54 °C konstant gehalten wurde.
Es wurde die Zeit bis zum Einsetzen der Schmerzreaktion
(Aufsetzen auf die Hinterpfoten mit Lecken und Aneinander-
reiben der Vorderpfoten oder Springen) gemessen. In einem
Vortest wurde die mittlere Reaktionszeit der Tiere aus
je 3 Messungen im Abstand von 15 min ermittelt.

ED₅₀-Werte sind definiert als 50%ige Zunahme der Reaktions-
zeit unter Substanzeinwirkung im Vergleich zum Mittelwert
aus dem Vortest der unbehandelten Tiere (5 - 15 Tiere /Do-
sis).

24.8 Opiatrezeptor-Bindungstest

nach Pert und Snyder⁷¹⁾, modifiziert nach Arens, Borbe,
Ulrich und Stöckigt⁷²⁾.

Männliche Wistar-Ratten (150 - 200 g, 7 Wochen alt) wurden dekapitiert und die Hirne schnell herauspräpariert.

Je Hirn (ca. 1.5 g) wurde mit 5 ml eiskaltem Tris-HCl-Puffer (50 mM, pH 7.4 bei 25 °C) mit einem Ultra-Turrax für 30 sec homogenisiert. Das Homogenat wurde 10 min bei 18.000 rpm abzentrifugiert, der Überstand wurde verworfen, das Sediment wurde in 5 ml eiskaltem Puffer resuspendiert und anschließend mit Puffer bis auf 200 ml verdünnt. Das gewonnene Membranhomogenat (MH) wurde in den Bindungstest eingesetzt.

Im Bindungstest wurden 1 - 2 ml MH mit 50 µl Ligand (³H-Naloxon, 30.000 - 40.000 cpm) und 50 µl des entsprechenden Verdrängers bei 37 °C für 15 min inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Proben 5 min im Eisbad gekühlt und anschließend über Glasfaserfilter filtriert. Die Filter wurden in Zählgefäße übertragen, je 5 ml Rotiszint zugegeben und vor der Messung auf einem Plattenschüttler 30 sec kräftig geschüttelt. Die Radioaktivität wurde in einem Zerfallszähler gemessen (cpm). Die spezifische Bindung wurde durch Subtrahieren der unspezifischen Bindung (Bindung bei 3×10^{-4} M unmarkiertem Naloxon im Ansatz) von der Gesamtbindung errechnet.

24.9 Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im Essigsäure-(writhing)-Test

Die Tiere erhielten 20 min vor s.c.-Applikation der Prüf-

substanzen 20 mg/kg Naloxon-HCl s.c. appliziert. Anschlie-
Bende Testung nach 24.6 (6 Tiere / Dosis).

24.10 Prüfung auf Abhängigkeitsentwicklung (Entzugsspringen der Maus)

Die Prüf- und Standardsubstanzen wurden entsprechend dem Schema der Tab. 20 s.c. in steigenden Dosen über 2 Tage verabreicht.

Tab. 20: Dosierungsschema beim Entzugsspringen der Maus

Dosis mg/kg h	10.00	11.00	12.00	14.00	16.00
1. Tag	6.25	12.5	25.0	50.0	50.0
2. Tag	50.0	-	50.0	Naloxon 30 mg/kg i.p.	-

Zur Provokation des Entzugsspringens erhielten die Tiere
2 h nach der letzten Substanzgabe 30 mg/kg Naloxon-HCl i.p.
appliziert.

Die Tiere wurden unmittelbar nach der Naloxongabe einzeln
in 5 l-Bechergläser gesetzt und anschließend 10 min lang die
Anzahl der Sprungbewegungen registriert. Zur Auswertung wur-
de die Zahl der mit Entzugsspringen reagierenden Tiere so-
wie die mittlere Zahl der Sprünge pro Tier herangezogen.

Die Tiere der Naloxon-Kontrollgruppe waren bis zur Naloxon-gabe mit 0.9%iger NaCl-Lösung behandelt worden (6 Tiere / Dosis).

24.11 Prüfung auf Beeinflussung der Amphetamin-Gruppen-toxizität⁷⁴⁾,

30 min nach s.c.-Applikation der Prüfsubstanz erhielten die Tiere 15 mg/kg d-Amphetaminsulfat s.c. appliziert. Nach 2, 4 und 7 h wurde die Anzahl der toten Tiere registriert. Zur Erhaltung der Gruppengröße wurden die toten Tiere durch un-behandelte Tiere ersetzt (6 Tiere/Dosis).

24.12 Prüfung auf Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose

5 Tiere pro Dosis erhielten die Prüfsubstanzen s.c. appliziert. Nach 30 min wurden 100 mg/kg Hexobarbital-Na i.p. verabreicht. 2 - 3 min nach dieser Injektion ließen sich die Tiere auf den Rücken legen. Gemessen wurde für jedes Tier die Zeit (min) vom Beginn der Rückenlage bis zu dem Zeitpunkt, an dem es selbst 2mal hintereinander wieder Bauchlage einnahm.

Die Ergebnisse wurden mit dem t-Test nach Student⁸¹⁾ so- wie mit dem Mann-Whitney-Test⁸²⁾ auf Signifikanz geprüft.

24.13 Prüfung auf Ataxie (Drehstab-Test)⁷⁵⁾

5 Tiere pro Dosis wurden darauf trainiert, sich auf einem horizontal-rotierendem Kunststoffstab (Treadmill for mice 7600, Fa. J.F. Bundschuh, 16 Upm) zu halten.

40, 80 und 120 min nach s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen wurden die Tiere erneut getestet und aus der Zahl der vorzeitig herabgefallenen Tiere die Störung der Bewegungskoordination bestimmt.

24.14 Prüfung auf Tonusverminderung der quergestreiften Muskulatur⁷⁶⁾

5 Tiere pro Dosis wurden mit den Vorderpfoten an einem horizontalen Metallstab ($\varnothing$ 3 mm, Länge 20 cm), der 30 cm über dem Labortisch fixiert war, gesetzt. Mäuse mit normalem Muskeltonus klettern innerhalb von 5 sec. mit mindestens einer Hinterpfote auf den Stab.

40, 80 und 120 min nach s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen wurden die Tiere auf diese Fähigkeit geprüft und die Anzahl der dazu unfähigen Tiere registriert.

23.15 Prüfung auf antidepressive Wirkung (Reserpin-Umkehr-Test)⁷⁷⁾

6 Tiere pro Dosis erhielten 30 min nach s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen 40 mg/kg Tetrabenazin (gelöst in 0.5%iger

Ascorbinsäurelösung) s.c. appliziert. 30 und 60 min nach der Tetrabenazingabe wurden die Tiere an einen senkrechten Stab (Länge 90 cm, Ø 1.5 cm, umwickelt mit 0.2 cm starker Schnur) gesetzt und 30 sec. beobachtet. Diejenigen Tiere, die sich in dieser Zeit bewegungslos verhielten, wurden als kataleptisch gewertet. Vorher war der Grad der Ptosis beurteilt worden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) S. Pattei: The chemistry of the ether linkage,
John Wiley & Sons Ltd., London, New York, Sidney 1967
- 2) G. Langer u. H. Heinzelmann: Psychopharmaka S. 59 - 91
Springer Verlag, Wien, New York 1983
- 3) R. v. Heinzelmann, Annual Reports in Medicinal Chemistry
Vol. 9, 23, Academic Press, New York, London 1974
- 4) G. Shtacher, M. Erez u. S. Cohen, J. of Med. Chem. 16,
516 (1973)
- 5) R.M. Pinder, Drugs of Fut. 10, 841 (1985)
- 6) Organon, Drugs of Fut. 2, 674 (1977)
- 7) E. Schröder, C. Rufer u. R. Schmiechen: Pharmazeutische
Chemie S. 287, Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982
- 8) F. Eiden u. M. Schmidt, Arch. Pharm., im Druck
- 9) A. Sunshine u. E. Laska, Clin. Pharmacol. Ther. 18, 530
(1975)

- M. Schietzel, Fortschritte der Medizin 95, 2743
(1977)
- 10) C. Turner et al., Act. Nerv. Super. 23, 166 (1981)
Shoyama et al., Chem. Pharm. Bull. 29, 3720 (1981)
J. Tamir, J. Pharm. Sci. 72, 458 (1983)
T. Fukai et al., Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai
Koen Yoshishu 26, 150 (1983)
C. Mahidol, Aust. J. Chem. 37, 1739 (1984)
R.K. Razdan et al., J. Org. Chem. 42, 2563 (1977)
R. Mechonlam, Marijuana, Academic Press New York,
London 1973
H.G. Pars, K. Razdan, J.F. Howes, Adv. in Drug Res.
11, 97 (1977)
- 11) Pharm. Ind. 47, 1044 (1985)
- 12) M.D. Gates u. T. Montzka, J. Med. Chem. 7, 127 (1964)
E. Hahn, Drugs of Fut. 9, 443 (1984)
- 13) Bristol Labs., Drugs of Fut. 6, 632 (1981)

- 14) E.F. Hahn, Drugs of Fut. 9, 443 (1984)
L. Flohe u. E. Friderichs, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28, 99 (1978)
K. Kuschinsky, Medizin in unserer Zeit, 1, 51 (1977)
S.H. Snyder u. R.R. Goodman, J. of Neurochem. 35, 5 (1980)
J.M. Kamenka, E.F. Domino, P. Geneste: Phencyclidin and Related Cyclohexylamins S. 107, NPP Books, Ann Arbor 1983
- 15) H.E. Zaugg, R.W. DeNet, E.T. Kimura, J. Med. Chem. 5, 430 (1962)
- 16) Dissert. W. Winkler, München 1981
- 17) J.C. Depin et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 35, 1655 (1985)
- 18) T.A. Forster, J.M. Heilbron, J. Chem. Soc. 125, 340
- 19) R. Kuhn, D. Weiser, Ber. 88, 1601 (1955)
- 20) S. Howy, R. Mechonlam, J. Med. Chem., 17, 287 (1974)

- 21) Nippon Iyakuho Kogyo, Drugs of Fut. 8, 453 (1983)
S. Shiotani et al., J. Med. Chem. 22, 1558 (1979)
- 22a) M. Hesse, H. Meier, B. Zech, Spektroskopische Methoden in der org. Chemie, Thieme Verlag, 1979
- 22b) Pouchert u. Champbell, The Aldrich Library of NMR-Spectra
- 23a) E. Breitmaier u. G. Bauer: ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart 1977
- 23b) H.O. Kalinowski, S. Berger u. S. Braun: ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart 1984
- 24) C.D. Harries, Ber. 24, 3180 (1981)
- 25) J.S. Buck, J.M. Heilbron, J. Chem. Soc. 121/1, 1095
A. McGookin, J.M. Heilbron, J. Chem. Soc. 125/2, 2099
- 26) M. Bruck, Tetrahedron 25, 995 (1969)
- 27) H. Bablich, St. v. Kostinecki, Ber. 29, 233 (1896)
K. Auwers, H. Voss, Ber. 42, 4411 (1909)

J.M. Heilbron, J. Chem. Soc. 1929, 941

A. McGookin, D.J. Sinclair, J. Chem. Soc. 1926, 1578

28) A.T. Nielsen u. W.J. Honlihan, Org. Reakt. 16, 115
(1968)

29) Dissert. E. Baumann, München 1981

30) D. Buxbaum, E. Sanders-Bush, D.H. Efron, Fed. Proc.
Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 28, 735 (1969)

R. Mechoulam: Marijuana, Academic Press, New York
u. London 1973

31) D. Henderson et al., Synthesis 1983, 996

32) H.H. Inhoffen, F. Bohlmann, Justus v. Liebig's Ann.
Chem. 565, 35 (1949)

Dissert. W. Winkler, München 1981

33) W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung org. Ver-
bindungen mit spektroskopischen Methoden, 2. Aufl.
C 55, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981

34) Eur. P. 24843 (11.3.81)
C.A. 95, 62024 f (1981)

- 35) Stereochemische Bezeichnungsweisen in Beilsteins
Handbuch der Organischen Chemie § 10 a,b

E.L. Eliel: Stereochemie der Kohlenstoffverbindun-
gen S. 281, Verlag Chemie, Weinheim, 1966
- 36) R. Borch, M. Bernstein u. D. Durst, J. Am. Chem.
Soc. 93, 2897 (1971)
- 37) W.D. Gurowitz u. M.A. Joseph, J. Org. Chem. 32,
3289 (1967)
- 38) H.E. Ferrau et al., Chem. Comm. 1978, 49
- 39) A.G. Cook: Enamines, New York u. London 1969

J. Szmuszkovicz, Adv. in Org. Chem. Vol. 4, p. 10
- 40) Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie
A. Hajos: Reduktionen mit Metallhydriden bzw. kom-
plexeñ Hydriden S. 76

Z. Harrie et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 14,
1227 (1966)
- 41) K.F. Schmidt, Angew. Chem. 36, 511 (1923)

K.F. Schmidt, Chem. Ber. 57, 704 (1924)

- J. Krapcho u. C.F. Turk, J. Med. Chem. 9, 191 (1966)
- H. Wolff, Org. Reactions 3, 307 (1946)
- 42) S.O. Lawesson, S. Scheibye, B.S. Pedersen, Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 223 (1978) und 227, 293, 299
- 43) T. Duong et al., Aust. J. Chem. 29, 2651 (1976)
- 44) F. Bohlmann u. N. Ottawa, Chem. Ber. 88, 1828 (1955)
- 45) A. Kreutzberger, A. Tantawy, Arzneim.-Forsch. 33, 512 (1983)
- 46) Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie 11/1;
F. Möller u. R. Schröter: Amine durch Reduktion S. 650
H.T. Clarke, H.B. Gillepsie u. S.Z. Weissmans, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933)
- 47) W.S. Rapson, J. Chem. Soc. 1936, 1626
W.S. Rapson, R. Robinson, J. Chem. Soc. 1935, 1285
- 48) G. Stark et al., J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1962)
- 49) L.A. Paquette, H. Stucki, J. Org. Chem. 31, 1232 (1966)

- 50) E.J. Corey, J.L. Gras, P. Ulrich, Tetrahedron Letters 1976, (809)
- 51) G.N. Grant, V. Prelog u. P.A. Sneed, Helv. Chim. Acta 46, 415 (1963)
- R. Beier u. B.P. Mundy, Syn. Comm. 9, 271 (1979)
- 52) H.O. House, J. Org. Chem. 34, 2324 (1969)
- G. Simchen et al., Liebigs Ann. Chem. 1981, 1643
- T. Mukaiyama, K. Banno u. K. Nawasaka, J. Am. Chem. Soc. 96, 7503 (1974)
- 53) W.H. Perkin, Liebigs Ann. Chem. 148, 203 (1868)
- A. Neuberger, Biochem. Journ. 43, 599 (1948)
- 54) M. Martin u. J. Clardy, Tetrahedron Letters 1981, 3365
- 55) J. A. Marshall, H. Faubl u. T.M. Warne jun., Chem. Comm. 1967, 753
- 56) a) R.E. Grawley, Synthesis 1976, 777
- b) M.E. Jung, Tetrahedron 32, 3 (1976)
- c) C.J. Scanio, R.M. Starret, J. Am. Chem. Soc. 93, 1539 (1971)

- 57) M. Kukichi u. A. Yoshikoshi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 54
3420 (1981)

- 58) Fieser: Fieser's Reagents in Org. Synth. 7, 227;
9, 299

- 59) J.S. Buck u. J.M. Heilbron, J. Chem. Soc. 121, 1100

- 60) G.E. Goheen, J. Am. Chem. Soc. 63, 744 (1941)

- 61) G.R. Owens u. C.B. Reese, J. Chem. Soc. (c) 1970, 2401
R. Arentzen, Y.T. Yan Kui, C.B. Reese, Synthesis 1975,
509

- 62) R.Y. Johnson, G.A. Berchthol, J. Org. Chem. 35, 584 (1970)

- 63) Dissert. K.T. Wanner, München 1983

- 64) J. Gore u. F. Giques, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 3521

- 65) J.A. Hirsch u. X.L. Wang, Synth. Comm. 12, 333 (1982)

- 66) E.A. Fehnel, J. Am. Chem. Soc. 74, 1569 (1952)

- 67) W.D. Gurowitz u. M.A. Joseph, Tetrahedron Letters 1965
4433

- 68) S. Irwin, Science 136, 123 - 28 (1962)
E.S. Campell u. W. Richter, Acta pharmacol. et toxicol.
25, 345 - 63 (1967)
- 69) R. Koster et al., Fed. Proc. 18, 412 (1959)
- 70) P.A.J. Janssen u. A. Jageneau, J. Pharm. Pharmacol. 9
381 (1957)
- 71) C.B. Pert u. S.H. Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
70 (8), 2243 (1973)
- 72) H. Arens, H.O. Borbe, B. Ulrich u. J. Stöckigt, Planta
medica 46, 210 (1982)
- 73) J.K. Saelens et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 190,
213 (1971)
- 74) I.H. Burn u. R. Hobbs, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.
113, 290 (1958)
- 75) F. Gross et al., Schweiz. Med. Wschr. 85, 305 (1955)
- 76) J.P. Chambon et al., Arzneimittel-Forsch./Drug Res.
35 (II), Nr. 10, 1572 (1985)

- 77) G. Zettler, K. Mahler, F. Daniel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 238, 468 (1960)

ibid. 236, 442 (1958)
- 78) F. Huidobro u. C. Maggiolo, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 158, 97 (1965)

E.L. Way et al., Science 162, 1290 (1968)
- 79) E. Friderichs et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (1) Heft 1a, 122 (1978)
- 80) J.T. Litchfield u. F. Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)
- 81) in: L. Sachs, Angew. Statistik, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 242 (1983)
- 82) H.B. Mann u. D.R. Whitney, Ann. Math. Stat. 18, 50 (1947)
- 83) P.B. Dews, Brit. J. Pharmacol. 8, 46 (1953)
- 84) E.J. Verspohl, Pharm. Ztg. 42 (128), 2357 (1983)

R. Koster et al., Fed. Proc. 18, 412 (1959)

H.I. Chernov et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.
167 (1), 171 (1967)

L.C. Hendershot u. J. Forsaith, J. Pharmacol. 125,
237 (1959)

- 85) G.M. Sheldrick: SHEL XTL (Release 41), A Programm for
Crystal Stucture Determination, Cambridge - Göttingen
1984

Lebenslauf

Peter Gmeiner	geboren am 30.5.1959 in Vohenstrauß als Sohn von Alfred Gmeiner und sei- ner Frau Margareta, geb. Möstl; verheiratet seit 1985 mit Ingeborg, geb. Lukas, ein Kind.
Schulbildung	1965 - 1971 Volksschule Vohenstrauß 1971 - 1975 Realschule Vohenstrauß 1975 - 1978 Kepler-Gymnasium Weiden
Prüfung der Mittleren Reife	23.7.1975
Reifeprüfung	29.6.1978
Studium der Pharmazie	April 1979 - März 1980 an der Philo- soph.-Theolog. Hochschule Passau April 1980 - Oktober 1982 an der Lud- wig-Maximilians-Universität München
Praktikum	November 1982 - September 1983 in der Paracelsus-Apotheke Nabburg Oktober 1983 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der LMU München
Pharmaz. Prüfung	1. Abschnitt: 16.4.81 2. Abschnitt: 15.11.82 3. Abschnitt: 13.12.83
Approbation	20.1.84
Promotion	seit Oktober 1983 unter Anleitung von Prof. Eiden, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximi- lians-Universität München

